

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1987-1988

Directeur Général	Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint	Professeur Bocar SALL
Conseiller Technique	Docteur Hubert BALIQUE
Sécretaire Général	Mr. Demba DOUCOURE
Economiste	Mr. Philippe SAYE

D.E.R DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE.....	Chef de DER chirurgie Générale-Médecine Légale
Professeur Aliou BA	Ophthalmologie
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel K. KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Alhousseïni AG MOHAMED	O.R.L
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie Générale
Docteur Tahirou BA	Chirurgie Générale
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO.....	Ophthalmologie
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto Stomatologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie Obstétrique
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie Générale
Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie Obstétrique
Docteur Mme Fatoumata KONIPO	O.R.L
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie- Traumatologie
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Etienne STEINER	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Soins Infirmiers

Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS..... Ophtalmologie
 Docteur Abdou Alassane TOURE Orthopédie-Traumatologie
 Docteur Madani TOURE Chirurgie Infantile
 Docteur Gérard TRUSCHEL Chirurgie

3. ASSISTANTS ET CES

Docteur Mohamed A. CISSE..... Urologie
 Mme COUMARE Fanta COULIBALY T.P. Soins Infirmiers
 Docteur Sidi Mohamed COULIBALY Ophtalmologie
 Docteur Lassana KOITA Chirurgie Générale
 Docteur Sékou SIDIBE Orthopédie-Traumatologie
 Docteur Souleymane SIDIBE Ophtalmologie
 Docteur Filifing SISSOKO Chirurgie Générale
 Docteur Daba SOGODOGO Chirurgie Générale
 Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP..... Chirurgie Générale

D.E.R DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE Chef de DER Pneumo-
 phitisiologie
 Professeur Abdoulaye AG RHALY Médecine Interne
 Professeur Ali Nouhoum DIALLO Médecine Interne
 Professeur Aly GUINDO Gastro-Entérologie
 Professeur Baba KOUMARE Psychiatrie
 Professeur Mahamane MAIGA Néphrologie
 Professeur Mamadou Koureissi TOURE Cardiologie
 Professeur Moussa TRAORE Neurologie
 Professeur Issa TRAORE Radiologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Jean-Pierre COUDRAY Psychiatrie
 Docteur Balla COULIBALY Pédiatrie
 Docteur Boubacar DIALLO Cardiologie
 Docteur Dapa Aly DIALLO Hématologie-Médecine Interne
 Docteur Gérard GROSSETETE Dermatologie-Léprologie
 Docteur Fernand KANOUTE Psychologie Médicale
 Docteur Mamadou Marouf KEITA Pédiatrie
 Docteur Pierre LEROY Anesthésie-Réanimation
 Docteur Eric PICHARD Médecine Interne
 Docteur Sidi Mohamed SALL Cardiologie
 Docteur Toumani SIDIBE Pédiatrie
 Docteur Sidi Yéhia TOURE Réanimation

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Hama CISSE Chimie Générale
Docteur Gaoussou KANOUTE Chimie Analytique

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO T.P. Microbiologie
Docteur Amadou TOURE Histologie-Embryologie
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP T.P. Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA Diététique-Nutrition

D.E.R DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE Chef de D.E.R-Toxicologie
Professeur Mamadou KOUHARE Matière Médicale
Pharmacologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Souleymane DIA Pharmacie Chimique
Docteur Boukassoum HAIDARA Législation et Gestion
Pharmaceutiques
Docteur Boubacar KANTE Pharmacie Galénique
Docteur Elimane MARIKO Pharmacodynamie

3. DOCTEUR 3^e CYCLE

Docteur Hme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO Matière Médicale

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR AGREGE

Professeur Sidi Yaya SIMAGA Chef de D.E. Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINQUES

Docteur Pascal FABRE Santé Publique
Docteur Sory Ibrahima KABA Santé Publique
Docteur Sanoussi KONATE Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA Santé Publique
Docteur Georges SOULA Santé Publique

3. ASSISTANTS ET CES

Docteur Mme KOUNARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Bah KEITA	Pneumologie-Phthisiologie
Docteur Sominta M. KEITA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR AGREGES

Professeur Bréhima KOUNARE	Chef de D.E.R Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie-Pathologie Histologie-Embryologie
Professeur Abdel K. KOUNARE	Anatomie
Professeur Philippe RANQUE	Parasitologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Amadou DIALLO	Zoologie-Génétique
Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie

3. DOCTEURS 3^e CYCLE

Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Jacqueline CISSE	Biologie Animale
Professeur Godefroy COULIBALY	T.P Parasitologie
Professeur Yenimégué Albert DENBELE	Chimie Organique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Professeur Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur Moussa HARANA	Chimie Organique Minérale
Professeur Mamadou KONE	Anatomie Physiologie Humaine
Professeur Bakary SACKO	Biochimie
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Salilou SANAGO	Physique
Professeur Mme THIAM Aissata SOW	Biophysique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Abderhamaine Sidéye MAIGA	Parasitologie
Docteur Yéya MAIGA	Immunologie

3. CHARGES DE COURS

Monsieur Ibrahim CAMARA (Ingenieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA (Ingenieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu
Madame MAIGA Fatoumata SOKONA (Ingenieur Sanitaire)	Hygiène du Milieu

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur Jean Pierre BISSET	Biophysique
Professeur GENIAUX	C.E.S Dermatologie
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physiologie Humaines
Professeur LAGOUTTE	C.E.S Ophtalmologie
Professeur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Professeur Francis MIRANDA	Biochimie
Professeur Jean Pierre REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur Michel QUILLICI	Immunologie
Docteur Marie Helène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Docteur François ROUX	Biophysique
Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Philippe VERIN	C.E.S Ophtalmologie
Monsieur El Hadj Mokhtar WADE	Bibliographie

JE DEDIE CETTE THESE

A mon Père

A ma Mère

Pour votre affection, vos sacrifices, dont j'ai été et continu à être l'objet.

Les mots me manquent pour vous exprimer mes sentiments.
Cette thèse est le fruit de votre soutien matériel et moral.

Soyez assurés de ma fidélité.

A mes grands-parents

A mes frères et soeurs

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

Votre affection, votre aide morale et matérielle ne m'a jamais fait défaut!

Recevez toute mon affection!

A tous mes parents résidants à Zindiga, Gao et Bamako!

Soyez assurés de ma reconnaissance!

A mes amis

Pour le renconfort dans les moments difficiles, gage d'une
profonde amitié!

A mes camarades de classe

Pour la solidarité qui a régné entre nous durant les
6 années passées ensemble !

Au Personnel de l'Ecole Nationale de Médecine et de
Pharmacie!

Au personnel de l' I N R S P, notamment celui de la
Section Séro-immunologie.

Pour votre hospitalité.

A Monsieur Salihou TOURE

Vous avez consacré plusieurs jours pour nous aider à mener
à bon fin ce travail, malgré votre emploi du temps chargé.
Recevez nos sincères remerciements.

A notre Président de Jury

Monsieur le Professeur Abdoulaye Ag Rhaly

Medecin Chef du Service de Médecine Aéronautique H. P^t. "G",
Directeur Général de l'I N R S P

Vous nous faites l'honneur de prési-
der notre thèse en dépit de vos mul-
tiples occupations

Soyez assuré de notre profonde grati-
tude.

A Monsieur le Professeur Boubacar CISSE

Professeur Agrégé en Toxicologie

Chef de la Section de Toxicologie de l'I.N.R.S.P.

Vous nous avez enseigné la toxicolo-
gie en 4^e et en 5^e années et nous a-
vons pu apprécier votre méthode
d'enseignement et vos qualités hu-
maines.

Nous vous exprimons toute notre re-
connaissance d'avoir bien voulu par-
ticiper à ce Jury.

Monsieur Hamar Alassane TRAORE, Assistant, Chef de Clinique à
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie

Vous avez accepté de siéger dans ce Jury malgré votre emploi
du temps chargé

Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Yéyia Issa MAIGA

Directeur Général Adjoint de l'I.N.R.S.P.

Chef de la Section séro-immunologie

Vous avez bien voulu nous inspirer
le sujet de cette thèse.

Vous avez donné toutes les directi-
ves nécessaires pour ce travail, ne
menageant ni vos efforts, ni votre
temps.

...../.....

Avec une humeur toujours égale,
une modestie qui touche, vous
nous avez dirigé dans notre tâ-
che d'un bout à l'autre!

Nous vous renouvelons une fois
de plus, l'expression la plus
sincère de nos remerciements
pour tout ce que vous avez fait
pour nous!

A B R E V I A T I O N S

- V.D.R.L. : Veneral Disease Research Laboratory
T.P.H.A. : Treponema Pallidum Hemmagglutination Essay
F.T.A. : Fluorescent Treponemal Antibody
F.T.A.Abs; : Fluorescent Treponemal Antibody Absorbel serum
R.P.R. : : Rapide Plasma Reagin
T.I.T. : Test d'immobilisation des tréponèmes
A.R.T. : Automatic Reagin Test
J : jour
M.S.T. : Maladies sexuellement transmissibles

P L A N :

<u>TITRES :</u>	<u>PAGES :</u>
I <u>INTRODUCTION</u> :	1
II <u>DEFINITIONS ET RAPPELS :</u>	
A) Définition :	3 - 4
B) Historique :	4
C) Rappel é pidémiologique :	4 - 6
D) Rappel bactériologique :	6 - 14
E) Rappel chimique :	15 - 23
III <u>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :</u>	
A) Diagnostic bactériologique :	25 -- 26
B) Diagnostic sérologique :	26 - 43
IV <u>TRAITEMENT ET PREVENSION DE LA SYPHILIS :</u>	45 - 46
V <u>NOTRE ETUDE :</u>	
A) Matériel et Méthode :	48 - 49
B) Résultats :	49 - 53
C) Discussion :	54 - 55
VI <u>CONCLUSION</u> :	57
BIBLIOGRAPHIE :	58 - 60

INTRODUCTION

La syphilis, maladie infectieuse très polymorphe due au tréponème pâle, ne constitue plus en 1988 le redoutable fléau qu'a connu la Renaissance, ni cette calamité sociale et familiale qu'elle a représentée au cours des siècles suivants et pratiquement jusqu'à la moitié de notre siècle ; cependant cette affection connaît actuellement une recrudescence mondiale certaine (23 17, 11).

C'est dire que la syphilis est redevenue un problème de santé publique après une longue période d'accalmie. Les statistiques publiées par différents pays, ainsi que le nombre impressionnant de publications faites par le comité O M S d'Experts de maladies vénériennes et de tréponématoses en témoignent (14).

A côté de la forme vénérienne, il existe d'autres formes de syphilis à transmission non vénérienne telles que : la syphilis endémique ou bejel, le pian et la pinta. On ne peut actuellement différencier les tréponèmes responsables des différentes tréponématoses, ainsi, les études immunologiques indiquent la prévalence sérologique globale des tréponématoses.

Nous tenterons dans cette présente thèse d'évaluer la prévalence sérologique de la syphilis chez la population fréquentant les STRUCTURES de soins de Bamako, grâce au dépistage sérologique mené dans le service de séro-immunologie de l'I.N.R.S.P. (Institut National de Recherche en Santé Publique) dirigé par le Docteur Yéhyia MAIGA.

Notre travail abordera successivement :

- un rappel plus ou moins détaillé sur l'historique, la clinique de la syphilis ainsi qu'une étude bactériologique de Treponema pallidum ;
- le diagnostic biologique de la syphilis ;
- le traitement et la prévention de la syphilis ;
- l'analyse et la discussion de nos résultats ;
- enfin les conclusions découlant de notre étude.

Ce travail permettra à notre humble avis de se faire une idée sur la prévalence sérologique actuelle de la syphilis chez cette sous-population.

II DEFINITIONS ET RAPPELS

- A - DEFINITIONS
- B - RAPPEL HISTORIQUE
- C - RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE
- D - RAPPEL BACTERIOLOGIQUE
- E - RAPPEL CLINIQUE

A) DEFINITIONS :

La syphilis est une tréponématose de répartition mondiale due à un microorganisme appartenant à la famille des Spirochétacées.

La transmission se fait essentiellement par voie sexuelle, rarement par accidents professionnels, par transfusion ou par voie transplacentaire (41).

La famille des Spirochétacées comprend 3 genres :

- le genre Leptospira : agent des leptospiroses
- le genre Borrelia : agent des borrélioses
- le genre Treponema : agent des tréponématoses.

Il existe quatre types de tréponématoses humaines (28) :

- la syphilis vénérienne ou sporadique
- la syphilis endémique ou bejel
- le pian
- le mal del Pinta ou Pinta ou Caracté.

Ces tréponématoses sont différentes par leur épidémiologie, leur symptomatologie, leur pronostic ; mais jusqu'à présent aucune technique de laboratoire n'a permis de distinguer les tréponèmes responsables des différents types de Tréponématose. Ainsi deux types de théories s'affrontent :

- La théorie pluraliste : on distingue 3 ou 4 types de tréponèmes pathogène pour l'homme :

- * Treponema pallidum agent de la syphilis vénérienne
- * Treponema pertenue agent du pian en zone inter-tropicale
- * Treponema caracteum agent du Pinta spécifique de l'Amérique du Sud
- ou
- * Treponema pallidum variété (S) agent de la syphilis vénérienne
- * Treponema pallidum variété (M) agent de la syphilis endémique
- * Treponema pallidum variété (Y) agent du pian
- * Treponema caracteum agent du Pinta

La théorie uniciste : il n'existerait qu'un ^{seul} ~~site~~ et même tréponème dont l'expression clinique varierait selon le terrain.

B) HISTORIQUE :

Le terme "syphilis" vient du nom de syphilus, berger héros du poème de Hiéronymus Frascotorius chirurgien de Vérone.

Il existe trois théories sur l'origine de la syphilis :

- la première veut que la syphilis vienne des antilles importée au XV^èS. par les marins de Christophe Colomb
- la seconde fait remonter la syphilis à la haute antiquité.

En effet, les tenants de cette théorie ont retrouvé des lésions d'ostéite syphilitique sur des squelettes anciens ;

- la troisième théorie attribuerait l'origine de la syphilis aux esclaves noirs atteints de pian

Cette tréponématose essentiellement cutanée évoluant dans des conditions écologiques différentes se serait transformée en infection vénérienne avec toutes les phases et les générations qu'on lui connaît aujourd'hui. Cette mutation aurait comme point de départ Cuba (23)

C) EPIDEMIOLOGIE :

1 - La Syphilis vénérienne :

La syphilis connaît une recrudescence mondiale, après même l'espoir de son éradication, il y a un quart de siècle grâce à l'apparition des antibiotiques. La syphilis n'a donc pas disparu comme certains ont pu le croire trop prématurément et les risques de contamination sont devenus plus grands (19). Les statistiques actuelles reflètent plus ou moins bien son incidence réelle dans les pays développés (19).

Au contraire les données statistiques pour les pays où les services de santé sont peu développés, sont très incomplètes. A l'avenir, il serait plus intéressant pour ces pays d'avoir des statistiques plus détaillées pour mieux mesurer la gravité du problème et élaborer des structures de lutte (19).

Cette ascension affolante a pour origine les échecs de la thérapeutique^{et} de l'hygiène (11). Ces échecs sont liés par exemple aux faits suivants :

- les rapports favorisés par la prise de la pilule et qui constituent une des sources principales de contamination
- la prostitution
- la poussée démographique
- le développement du tourisme
- les migrations humaines
- l'antibiothérapie insuffisante, modifiant la phase primo-secondaire qui sur le plan épidémiologique est la plus importante car correspond à la période la plus contagieuse
- la sécurisation fallacieuse due au progrès général de l'état sanitaire
- l'homosexualité dans certains pays.

En effet, le taux élevé d'infection et de réinfection chez les homosexuels font de ce groupe un réservoir important susceptible de contribuer à la transmission de l'infection dans l'ensemble de la collectivité.

- la disparition d'une immunité croisée entre les différents tréponèmes se traduisant par une augmentation de la réceptivité vis-à-vis de Treponema pallidum en relation avec la diminution du taux de la fréquence de la syphilis endémique.

2- Autres tréponématoses :

a) PIAN : Le pian est la plus destructrice des tréponématoses endémiques. De localisation essentiellement cutané-osseuse, il sévit dans certaines régions tropicales chaudes et humides. Les enfants se contaminent tôt (entre 4 et 14 ans) et un fort pourcentage de la population (adulte jusqu'à 70 % dans certains foyers) à une sérologie positive.

Il y a quelques années encore l'endémie était très répandue et l'OMS évaluait à plusieurs dizaines de millions le nombre de pianiques en Amérique Latine, en Asie, en Afrique noire et en Océanie (9).

Malgré les campagnes de masse de pénicillinothérapie des foyers d'endémicité persistent dans plusieurs pays, particulièrement en Afrique intertropicale, mais aussi en Asie du Sud-Est, néanmoins ces campagnes ont considérablement réduit son incidence (19).

b) BEJEL : Il présente les mêmes stades que la syphilis vénérienne avec toutefois une bonne conservation de l'état général.

Le Bejel possède les mêmes caractères épidémiologiques que le pian. Il a diminué dans le monde entier mais quelques foyers persistent en Afrique Australe et occidentale.

Une enquête récente de l'OMS dans certains pays comme le Mali le Burkina-Faso, le Niger, la Mauritanie, laisse penser que la syphilis endémique pourrait être beaucoup plus répandue qu'autrefois dans la zone sub-saharienne (49).

c) Le PINTA : Cette affection ne cesse de régresser et reste actuellement cantonnée à quelques régions du Sud Mexique, de l'Amérique Centrale et de la Colombie bien que la surveillance ait été restreinte ces dix dernières années. (19).

D) TREPONEMA PALLIDUM : Etude Bactériologique :

1. Habitat :

Treponema pallidum est un parasite strict ; on le retrouve chez l'homme malade et l'animal infecté expérimentalement.

Ainsi on le retrouve dans le chancre, les adénopathies satellites les manifestations cutané-muqueuses secondaires, le

L.C.R., le placenta des mères syphilitiques, les sécrétions nasales des nouveaux-nés syphilitiques.

Le tréponème pâle à une prédilection pour l'endothélium vasculaire.

2. Morphologie :

2.1. Méthodes d'Etude : se ~~fait~~^{font} soit à l'état frais ou après coloration (4).

* Etat frais : On utilise un microscope à fond noir ou à contraste de phase.

Le produit pathologique (dilué en sérum physiologique si nécessaire) est immédiatement examiné avec un grossissement de X 400.

Pour l'examen ^{sur} à fond noir il ne faut pas oublier de mettre une goutte d'huile à immersion entre le condensateur et la face inférieure de la lame. Ce qui montre des tréponèmes mobiles à spires très réguliers et blancs.

* Coloration : Le tréponème pâle ne prend pas le gram (22)
Par contre, il est mis en évidence relativement facilement par les colorants de Giemsa, par le bleu victoria, par la coloration de Vago et enfin par l'imprégnation argentique de Fontana-Tribondeau.

Coloration de Giemsa : il faut généralement utiliser un Giemsa fort dilué en eau faiblement alcoolisée et colorer à 37°C pendant 30 à 60 minutes. Les spirochètes apparaissent colorés en rose-violacé.

Coloration de Vago :

Technique :

- sécher les frottis à l'air
- fixer pendant 5 minutes avec la solution de rhodochrome à 25 % en eau distillée
- laver l'eau distillée
- colorer 5 minutes au violet de méthyle.
- laver puis sécher
- observer à l'immersion.

Treponema pallidum apparaît violet-clair sur le fond peu coloré de la préparation.

Coloration de Fontana-Tribondeau : (imprégnation argentique)

Elle n'est pas recommandée mais peut être utile quand on ne dispose que de frottis séchés.

Technique :

- fixer 2 minutes au liquide de Rüge
- laver à l'eau
- mordancer à chaud (émission de vapeur) avec une solution de tapin à 5 g pour 1000 ml d'eau
- laver à l'eau
- imprégner à chaud pendant 30 secondes avec une solution de nitrate d'argent ammoniacal
- laver à l'eau, sécher
- examiner à l'immersion.

Les tréponèmes apparaissent colorés en brun noir.

Cette coloration qui met le mieux en évidence les tréponèmes a le défaut de déformer les spires d'où un diagnostic différentiel quelquefois difficile avec d'autres tréponèmes saprophytes que l'on peut prélever en même temps que le tréponème pâle (24).

* Immunofluorescence (23) :

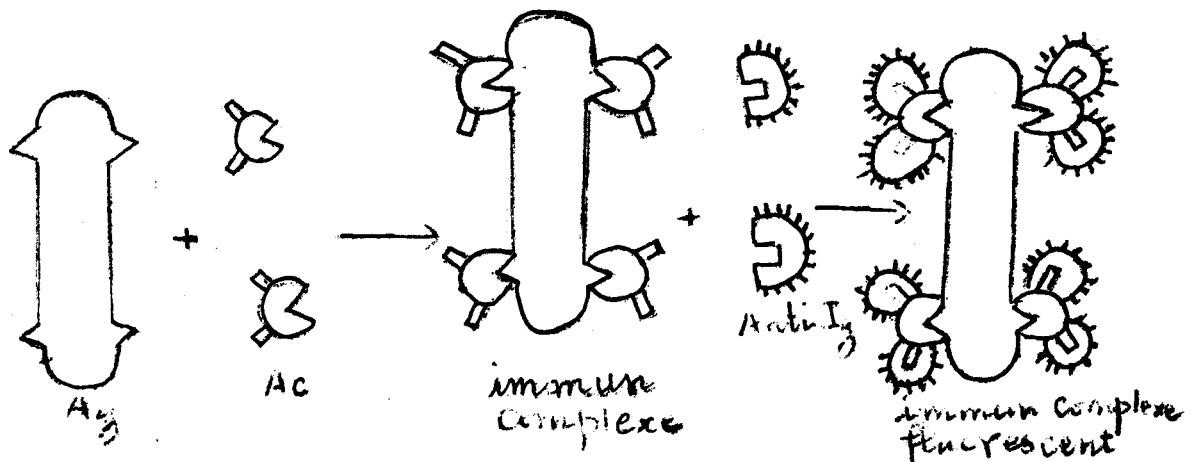
Immunofluorescence directe : on prélève la sérosité avec un vaccino-style, on l'étale sur une lame de verre propre. Après séchage, ce frottis de tréponèmes est recouvert d'un anticorps syphilitique marqué par un colorant fluorescent (l'isothiocyanate de fluoresceine) et avec du bleu d'Evans. Après 30 minutes de contact la lame est lavée,

L'examen au microscope avec une lame à vapeur de mercure, montre des tréponèmes colorés en rose orangé par le bleu d'Evans et qui ont été prélevés en même temps que les tréponèmes au niveau de la lésion.

Immunofluorescence indirecte : on recouvre le frottis avec un sérum humain syphilitique connu.

Après 30 minutes de contact en chambre humide, puis 10 minutes en tampon PBS, la lame est recouverte d'une antiglobuline anti-humain marquée par l'isothiocyanate de fluorescence et bleu d'Evans.

Après 30 minutes de contact en chambre humide et lavage 10 minutes en tampon PBS, la lame est montée en glycérine tamponnée et examinée au microscope à fluorescence. Les tréponèmes s'ils sont présents, apparaissent nettement colorés en vert sur fond rose orangé (Fig 1).



Elle ne déforme pas les tréponèmes qui apparaissent très réguliers et très fins. Elle a malheureusement l'inconvénient de ne pas pouvoir mettre en évidence les mouvements des tré-

Examen au microscope électronique : permet d'étudier

1'Ultrastructure de Treponema pallidum

2.2. Caractère morphologique :

L'étude sur fond noir montre que le tréponème se présente sous la forme d'une grande spirale ondulée et mobile.

Il mesure 8 à 14 μ longueur sur une largeur de 0,15 à 0,20 μ .

La profondeur des spires est de 0,8 à 1 μ .

2.3. Mobilité : Le tréponème est une spirochète mobile et qui présente 3 ordres de mouvements caractéristiques (23).

- une rotation sur son axe ;
- un glissement en avant et en arrière
- une infléchissement de tout le corps.

2.4. Ultrastructure : (examen au microscope électronique)

Elle a été étudiée par J. Pillot et A. Ryter.

On distingue de l'extérieur vers l'intérieur :

- une couche extracellulaire qui n'existe que chez les spirochètes pathogènes
- une membrane d'enveloppe à 3 feuillets de nature glucido-lipidoprotéique. Cette enveloppe est vitale, elle est souple et élastique. Elle est le support des antigènes de surface les plus spécifiques de T. Pallidum
- un appareil locomoteur interne constitué de 6 fibrilles chez T. Pallidum. Chacun de ces filaments prend son origine à une extrémité du cylindre protoplasmique par un grain intracellulaire en forme de bouton de porte puis s'étale sur le tréponème jusqu'à l'autre extrémité. Les fibrilles donnent la forme spiralée
- la paroi : formée de 3 couches. Elle renferme l'acide nuramique et donne la forme filamenteuse à ce genre
- la membrane cytoplasmique : elle délimite le corps cellulaire et est formée de 3 couches
- le cytoplasme : renferme les ribosomes et les vacuoles
- un noyau diffus et dépourvu de membranes.

Cette structure complexe rappelle celle des bactéries gram -. Sur le plan morphologique Treponema pallidum est difficile à distinguer des autres tréponèmes pathogènes. Il existe seulement des différences de détails (longueur, spires, mobilité).

3 Culture et Métabolisme : Malgré d'innombrables essais, tant sur milieu synthétique que sur embryon de poulet, ou encore sur culture cellulaire, toutes les tentatives pour cultiver in vitro le tréponème pathogène, n'ont abouti qu'à des échecs (.5) et l'on sait que le milieu utilisé pour effectuer le test d'immobilisation des tréponèmes mis au point par Mayer est un milieu de conservation ou de survie permettant aux spirochètes de demeurer mobiles, vivants et pathogènes pendant 48 heures environ dans certaines conditions, mais non de se reproduire. Ce n'est donc pas un procédé de culture (.5) La composition du milieu de survie de Nelson est la suivante :

- albumine de boeuf à 5 % en solution saline
- tampon phosphate (PH = 7)
- thioglycollate à 1,5 %
- chlorydrate de cystéine à 0,63 g %
- glutation de Na
- bicarbonate de Na à 1,26 g %
- solution saline
- streptomycine (1 mg/ml)
- atmosphère anaérobie : 95 % N₂ + 5 % Co₂

Les tréponèmes sont donc des anaérobies, ils sont très sensibles au dessus de 40°C, mais par contre ils résistent à des températures très basses et peuvent être conservés à l'azote liquide.

Multiplication : Elle se fait par scissiparité.

Le temps de régénération pour le Treponema pallidum est de 33 heures, cette vitesse de reproduction des tréponèmes dépend de nombreux facteurs, par exemple le contact avec la cortisone accélère la multiplication du tréponème pâle. Par contre il existe dans le sérum un facteur inhibiteur de la culture (facteur inhibiteur de Pilloy).

Il correspondrait à un anticorps que l'on peut titrer par agglutination.

Vitalité-Résistance :

Hors de l'organisme le tréponème pâle est très fragile ; sensibilité à l'air, à la dessiccation, à la chaleur, aux variations de PH. Les tréponèmes sont extrêmement sensibles aux agents physico-chimiques.

* Ils sont tués en quelques minutes dans l'eau, ou le savon, les détergents et certains désinfectants.

* Ils présentent une grande sensibilité à la pénicilline.

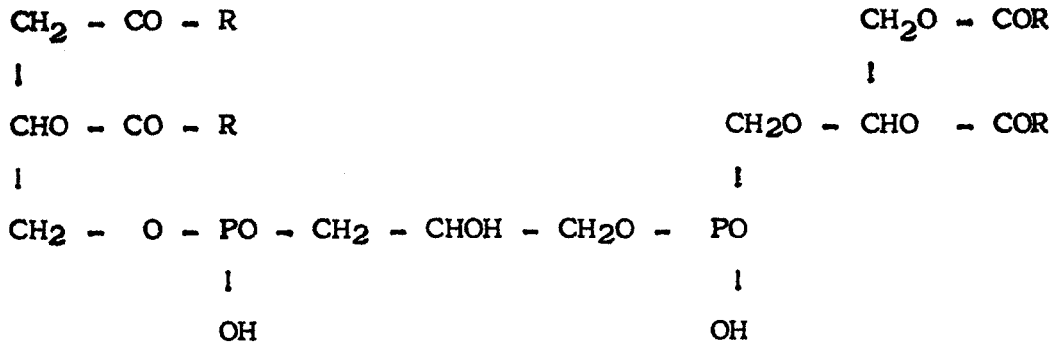
La culture in vitro des tréponèmes étant encore impossible, on connaît peu de chose sur leur métabolisme (23,5).

4 STRUCTURE ANTIGENIQUE, POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL ET IMMUNITE

a) Structure antigénique :

En raison de l'absence de culture, la structure antigénique de Treponema pallidum est difficile à préciser (5). Toutefois des études immunologiques pratiquées sur d'autres tréponèmes, notamment Treponema réiteri ayant des communautés antigéniques avec le Treponema pallidum ont permis d'admettre l'existence de divers antigènes :

- antigènes polyosidiques : dont l'un est spécifique de Treponema pallidum auquel correspondrait une immobilisine
- antigènes lipidiques : dont l'un présenterait des communautés antigéniques avec l'haptène de Wasserman (voir structure) il induirait la formation des réagimines syphilitiques (11)
- antigènes protéiques communs à plusieurs tréponèmes (pathogènes et commensaux)
- Enfin des antigènes du corps tréponémique, de constitution encore mal précisée permettant la recherche des anticorps très spécifiques comme ceux de l'immunofluorescence et les immobilisines du test de Nelson et Mayer.



1 - 3 diphosphatidylglycérol
(Cardiolipide pour les anglo-saxons)

b) Pouvoir pathogène expérimentale et immunité :

* Pouvoir pathogène expérimental (23) :

1 - Homme : Les premiers essais d'inoculation à l'homme furent faits par Hunter en 1767, ils furent suivis de beaucoup d'autres. Ces expérimentations humaines ont permis d'identifier le chancre syphilitique, de préciser la période d'incubation et de démontrer la contagiosité des lésions secondaires.

2 - Singes : L'expérimentation sur l'animal commença avec Klebs en 1879, mais c'est surtout Maurice Nicoll qui, en 1893 réussit le mieux avec les singes inférieurs. Les travaux de Uetchnikoff et Roux sur le Chimpanzé en 1903 marquèrent une étape importante dans les débuts de la syphilis expérimentale. Ils obtinrent chez ces singes des lésions de stade primaire et secondaire très semblables à celles que l'on observait chez l'homme.

3 - Lapin : C'est l'animal de choix pour l'expérimentation de la syphilis. On remarque toujours une infection locale (chancre, orchite, kératite, conjonctivite) suivie d'une réaction humorale qui peut être mise en évidence par les réactions sérologiques. Les formes inapparentes sont rares à moins que l'on inocule un très petit nombre de tréponèmes; dans des cas très rares, l'infection évolue en provoquant outre des lésions viscérales, des lésions osseuses, de la cachexie et se termine par la mort.

4 - Cobaye et Hamster sont réceptifs à la syphilis dans la majorité des cas, mais en général ne développent pas de lésions du point d'inoculation. Les tréponèmes envahissent les ganglions en quelques minutes et peuvent être retrouvés dans différents organes, plusieurs mois voire des années après.

La réaction humorale est présente.

5 - Souris : C'est Kolle et Schlosberger en 1926 qui montrèrent que la souris blanche et les rats étaient réceptifs à la syphilis, mais ne développent pas de réaction du point d'inoculation. Les travaux de Levaditi et Lepine (1928), de Liyuanpo, de Stroesco et Vaisman en 1936, démontrent l'infectiosité permanente du cerveau, et des ganglions des souris inoculées par voie sous-cutanée avec un matériel infectieux.

Ces animaux permettent de conserver des souches de tréponèmes pour les laboratoires. La souris est l'animal de choix pour isoler des souches à partir de l'homme.

c) Le problème de l'immunité :

Ce problème est loin d'être résolu et est connu de quelques faits expérimentaux (25).

A côté de l'immunité naturelle insuffisante en cas d'invasion tréponémique massive, de l'immunité croisée (rareté de la syphilis vénérienne dans les zones de syphilis endémiques et de pian) ; une immunité acquise apparaît chez l'homme lors d'une infection par le tréponèmes pathogènes.

Les faits expérimentaux :

* La superinfection : le lapin préalablement infecté avec un matériel virulent ;

- en souche homologue : si l'animal a été infecté ^{moins} de 50 jours, une nouvelle lésion apparaît. Au delà de ce délai les possibilités d'inoculer positivement diminuent progressivement et après le centième jour l'état refractaire est total : c'est l'immunité chancre.

- en souche Hétérologue : la période ^{de} receptivité est allongée (20 à 30 jours) avant que n'apparaisse l'immunité de chancre. L'immunité dans la syphilis est valable pour une souche donnée : c'est une mono-immunité.

* La réinfection : les lapins infectés, traités, sont réinoculés. Si le traitement a été précoce, mais de 100 J après l'inoculation la réinfection est positive alors qu'elle est négative si le traitement a été tardif après 100 J.

NB : Des expériences analogues ont été faites chez l'homme,

Interprétation des faits :

- pour l'école allemande (Kolle-Evens-Neisser) (25) si à la suite d'un traitement tardif la réinoculation est négative, c'est que la stérilisation bactérienne n'a pas été totale, il s'agit d'une immunité d'infection, véritable prémunition, due à la persistance des germes virulents d'où le dogme bien classique : "le seul test de guérison de la syphilis est la possibilité d'obtenir un chancre de réinoculation". Cette théorie est très critiquable car elle n'explique pas la possibilité de la superinfection précoce et que l'état réfractaire peut être forcé par une ~~une~~ inoculation plus riche.

- pour l'école américaine (Chesney et Kemp) il s'agirait d'une immunité infectieuse vraie acquise avant l'application de tout traitement et indépendante d'une stérilisation bactériologique (10).

En effet, les données actuelles nous permettent de dire (6) que l'immunité au cours de la syphilis ne pourrait plus être considérée comme étant due à la seule persistance dans l'organisme des tréponèmes (théorie de l'école allemande), non plus comme une immunité vraie indépendante d'une stérilisation bactériologique mais comme une modification de la réceptivité tissulaire, maintenue par la persistance des tréponèmes dans l'organisme à l'état quiescent.

Signalons que les deux types d'immunité existent :

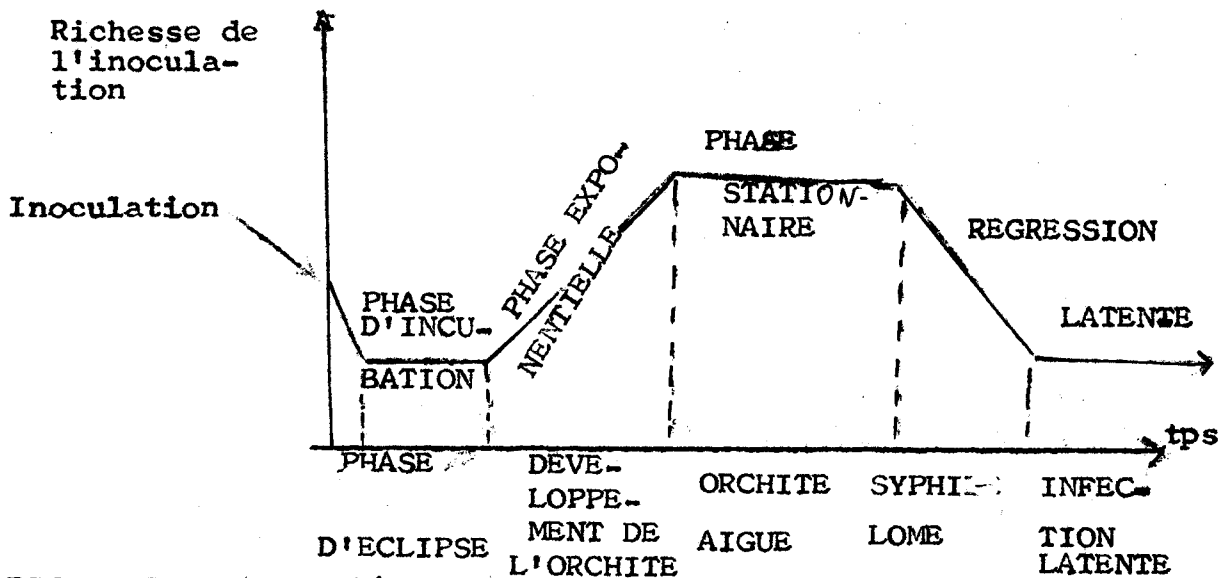
- l'immunité humorale : il existe un facteur humoral protecteur mais qui reste à étiqueter (25)
- l'immunité tissulaire : dont l'exploration peut se faire par I D R (intra-dermoréaction).

E CLINIQUE :

1°/ PHYSIOPATOLOGIE EXPERIMENTALE :

Pour mieux comprendre les signes cliniques de la syphilis, il serait intéressant d'établir une corrélation entre le comportement biologique des tréponèmes et les différentes phases de l'évolution de cette affection.

Dans l'impossibilité de cultiver le tréponème on a recours à l'expérimentation sur l'animal qui a permis de trouver la corrélation entre les différents stades biologiques du germe et l'évolution de l'affection (4, 11)



FIG₂ : Courbe de l'évolution de la syphilis chez le lapin

On distingue : (FIG₂)

- Phase d'incubation : dénuée de toutes manifestations cliniques et de positivités sérologiques. C'est aussi la phase d'éclipse qui coïncide avec la dissémination extrêmement rapide des tréponèmes dans l'organisme.
- Phase de croissance ^{exceptionnelle} : correspond au développement de l'orchite et à la multiplication extrêmement rapide des tréponèmes toutes les 30 - 33 heures selon Tuner et Coll. Sérologiquement, seuls les anticorps immunofluorescents commencent à s'élever (FTA, TPHA), le TIT reste négatif encore.
- Phase stationnaire : correspond à l'apparition de l'orchite aiguë, l'envahissement des organes se poursuit. Les tests FTA, TPHA sont nettement positifs, alors que le TIT reste négatif.

- Phase de regression : dont la principale manifestation est le syphilome qui évolue vers la cicatrisation. Sérologiquement toutes les réactions sont positives, même le test de Nelson-Mayer (TIT).

- Phase de latente : cliniquement muette. Le syphilome va régresser spontanément. On ne constate aucun accident visible bien que l'animal toujours infecté conserve dans son organisme sans manifestations apparentes un germe ayant toujours la possibilité de reprendre son activité. C'est le stade du syphilome latent. On peut effectuer des rapprochements entre les faits mis en évidence sur l'expérimentation du lapin et ceux observés chez l'homme en ce qui concerne la biologie des tréponèmes, mais avec la réserve que le terrain n'est pas le même non plus que la durée de vie.

2 Manifestations cliniques proprement dites (23,17) chez l'homme de la syphilis vénérienne :

2.1. - Contamination : Le tréponème pale est un germe très virulent, et la contagion est certaine, s'il existe sur la partie cutanée en contact avec le germe, une érosion ou une fissure. Celui-ci peut même passer à travers une muqueuse *intacte*. Dans 9 cas sur 10, la contamination est d'origine vénérienne mais elle peut être aussi extra-génitale (contacts buccaux; annaux, ou parfois simplement cutanés).

La diffusion du tréponème est très rapide et s'effectue par le système lymphatique dès les premières heures.

2.2. - Incubation : Classiquement, elle est de 3 semaines, mais elle peut être plus ou moins longue et s'étendre de 14 jours à 3 mois. Une antibiothérapie intercurrent peut prolonger l'incubation ou donner des syphilis décapitées.

2.3. - Evolution : On distingue 3 stades : primaire, secondaire et tertiaire.

La période primaire : Elle est caractérisée par l'apparition du chancre, premier accident clinique de la maladie au point d'innoculation. Le chancre est une lésion ronde ou ovale indurée, à surface rouge lisse, vernissée, indolore, secrétant une sérosité claire dans laquelle on trouve les tréponèmes. Il siège le plus souvent au niveau des organes génitaux :

- chez l'homme : chancre de sillon balano-préputial, chancre du méat, chancre sous-préputial, chancre de la base du frein;

- chez la femme au niveau des grandes lèvres ou du col où il passe souvent inaperçu, parfois sous la paroi vaginale.

Les chancres extragénitaux sont possibles, plus particulièrement les localisations ano-rectales et buccales.

Les chancres peuvent se surinfecter et prendre alors des aspects ulcéreux ou croûteux, sortant des aspects classiques.

Le chancre disparaît spontanément en 4 à 6 semaines sans laisser de traces ou une très légère pigmentation de la peau.

L'adénopathie qui accompagne le chancre, apparaît 2 à 3 jours après et est plus souvent unilatérale. Ce sont des ganglions multiples, petits et durs, centrés par un ganglion plus volumineux, mobiles indolores sans péri-adénite.

En l'absence de traitement, l'adénopathie persiste plusieurs mois ; traitée, elle est toujours plus longue à disparaître que le chancre.

La période secondaire :

La période secondaire débute environ 45 jours après l'apparition d'un chancre non traité.

Elle est caractérisée par :

a) des manifestations cutanées : roséole, syphilides papuleuses.

- la roséole est une éruption très discrète siégeant sur le thorax. Ce sont des macules à peine visibles, que l'on dépiste mieux en lumière frissante, qui n'entraînent ni prurit, ni douleurs et qui disparaissent en quelques jours. On peut prendre très facilement la roséole pour une rubéole ou une éruption de type allergique.

Cette éruption est apyrétique ($\frac{1}{7}$). L'absence de fièvre au cours d'un exanthème morbilliforme chez un adulte ou un sujet en période d'activité sexuelle surtout s'il existe des adénopathies est fortement suspecte de syphilis.

Les syphilides papuleuses : Elles font suite à la roséole, mais le plus souvent il existe un laps de temps entre les 2 ma-

nifestations. Ce sont des élevures épidermiques par infiltrat dans le derme superficiel, avec hyper-kératose de la surface. Leur teinte est violet cuivré, on peut les palper avec les doigts. Elles siègent le plus souvent sur les paumes des mains et des pieds. Elles ne sont ni prurigineuses, ni douloureuses.

b) Des manifestations muqueuses : au niveau des lèvres, des commissures labiales, de la langue, de la face interne des joues, sur les amygdales, dans la région génito-anale, lésions toujours indolores et guérissant spontanément.

c) l'atteinte des phanères : alopecie pariéto-temporale, chute des sourcils, des cils, de la barbe, atteinte des ongles (onyxis syphilitique).

d) Des manifestations générales et viscérales : céphalées, syndrome méningé avec modification biologique du LGR, asthénie et même fièvre, polyadénopathie dans les régions cervicales, sous-occipitales, épithrochléennes, une splénomégalie et très rarement des atteintes hépatiques^{ou} rénales.

Cette période secondaire dure de quelques mois à 1 an, temps pendant lequel des rechutes cliniques sont possibles tout particulièrement si le traitement n'a pas été institué ou s'il n'a pas été bien suivi. Ces rechutes cliniques sont identiques aux lésions secondaires initiales, c'est-à-dire du type cutanéomuqueuse, mais on peut aussi trouver des monorécidives, c'est-à-dire une lésion qui survient à l'endroit même du chancre initial auquel elle ressemble étroitement.

Toutes ces lésions récidivantes sont hautement contagieuses. C'est dire l'importance de l'examen clinique rigoureux pendant la période post-thérapeutique chez les sujets négligents.

Au delà de la 2^e année, la syphilis perd en général sa contagiosité, elle devient cliniquement asymptomatique et le restera pendant plusieurs années, voire même le reste de l'existence du sujet qui finira par mourir de vieillesse ou d'une autre affection : c'est ce qu'on appelle la syphilis latente.

Qu'il n'ait été traité ou qu'il soit insuffisamment, le sujet syphilitique est à la merci d'un accident tertiaire grave souvent irréversible.

Période tertiaire :

Les lésions tertiaires de la maladie peuvent apparaître 4 à 10 ans après le chancre, mais quelquefois 20 - 40 ans après, ou jamais.

Ces lésions sont de divers types :

- lésions tégumentaires : au niveau de la peau (gommescutanées, nodulaires, sous-cutanées). Ces gommesc sont uniques ou multiples, petites ou grosses, anatomopathologiquement représentées par un centre nécrosé entouré d'une substance granuleuse lymphoplasmocytaire. Le recherche de Treponema pallidum y est presque toujours négative. Il pourrait s'agir d'une réaction allergique tissulaire localisée.
- lésions muqueuses : localisées au niveau de la bouche, du palais du pharynx, de la cloison nasale. Ces lésions peuvent aboutir à des mutilations et déformations buccales et nasales, et des biopsies devront être faites pour écarter la possibilité d'un cancer ou d'une autre affection (tuberculose, lèpre, épithélioma, lupus etc...)
- lésions viscérales, cardiovasculaires surtout : c'est l'artérite syphilitique, la sténose coronarienne, les anévrysmes de l'aorte pouvant entraîner des désordres fonctionnels.

Une des complications de la syphilis tertiaire est la syphilis nerveuse. Elle s'observe surtout au cours d'une syphilis inconnue ou négligée, mal/traitée ou/^{non}traitée. Sa symptomatologie est variée. Ces 2 principales manifestations sont :

* La paralysie générale (PG) qui est une méningo-encéphalite diffuse.

Elle comporte 2 grands syndromes :

- un syndrome psychiatrique qui mène à l'état démentiel
- un syndrome neurologique menant à une déchéance physique profonde.

Son évolution est fatale en absence de traitement.

* Le tabès, plus fréquent que la paralysie générale ; c'est une leptoméningite accompagnée de l'atteinte des nerfs spinaux à différents niveaux. Ses signes fondamentaux sont l'ataxie, les troubles visuels, les paresthésies. On constate, une abolition des réflexes, surtout aux membres inférieurs, et le signe d'Argyll Robertson.

Les signes humoraux, et en particulier la biologie du liquide céphalorachidien, sont très évocateurs ; nous en parlerons lors du sérodiagnostic.

On sait que la syphilis n'est pas héréditaire, mais une mère atteinte de syphilis précoce ou évolutive peut la transmettre par voie placentaire à son fœtus : c'est la syphilis congénitale.

La contamination est classiquement limitée à la 2ème moitié de la grossesse.

En ce qui concerne les manifestations cliniques, il s'agit toujours d'une atteinte septicémique plus ou moins massive et qui entraîne :

- soit la mort du fœtus exécuté avant terme, plus ou moins macéré et en anasarque, avec un énorme placenta ;
- soit un enfant prématuré pâle, algide ou bien ictérique avec pemphigus palmo-dentaire grouillant de tréponèmes, hépatomégalie, anémie érythroblastiques, signes méningo-encéphalitiques, dyspnée, signes radiologiques d'ostéochondrite ;
- soit une forme complètement latente, dont les signes n'apparaissent que plus tardivement entre 5 et 25 ans. Ce sont les stigmates dentaires (dents d'Hutchinson), la Kératite, l'atteinte de l'oreille interne entraînant la surdité, l'hydarthrose des genoux, hyper-ostose du tibia déformé en lame de sabre, les manifestations neurologiques (tabès et P.G), les gommes cutanées muqueuses de la pyramide nasale et la voile du palais etc...

Sur le plan biologique on constate une V.S. élevée, une anémie normo ou hypochrome, une leucocytose avec mononucléose, une réaction méningé-albumino-lymphocytaire, une albuminurie associée quelquefois et surtout des anticorps antitridipidiques et antitréponémiques qui à la naissance sont de 2 types pour

.../....

une vraie sont de 2 types pour une vraie syphilis congénitale c'est-à-dire Igm et Igg.

3 AUTRES TREPONEMATOSES

3.1. La pian = framboesia (9)

C'est la plus floride et la plus mutilante des tréponématoses endémiques.

Après incubation de 2 à 3 semaines, le pian comme la syphilis vénérienne évolue en 3 périodes : période primaire et secondaire des accidents récents et période tertiaire.

- Période primaire : Elle est marquée par l'apparition d'un chancre pianique d'ailleurs inconstant, celui-ci siège habituellement au niveau d'une plaie préexistante. Il est rare au niveau des organes génitaux externes. C'est une ulcération de taille variable, non indurée prurigineuse, qui peut guérir spontanément en laissant une cicatrice achromique.

- Période secondaire : débute 3 semaines après le chancre. L'état général reste habituellement excellent, on relève parfois de l'asthénie, des douleurs rhumatoïdes, de la fièvre. On peut observer au cours de cette période :

* Les pianomes cutanées (éléments les plus caractéristiques) qui sont des lésions papillomateuses végétantes, plus ou moins sphériques, parfois prurigineuses, leur aspect a valu au pian le nom de framboesia ou yaws (framboises sauvages d'Ecosse) dans les pays anglophones.

Ils siègent en un point quelconque du revêtement cutané (exemple paume des mains et des pieds).

* Les lésions muqueuses : Elles sont inconstantes et siègent à la face interne des lèvres, des joues, au niveau de la langue etc...

Elles fourmillent de tréponèmes.

* Les pianides : surviennent isolément ou succèdent aux pianomes. Ce sont des lésions sèches extrêmement polymorphes. Elles sont pauvres en tréponèmes.

* Ostéopériostites précoces : 3 Localisations semblent appartenir au propre du pian :

! la polydactylite : hypertrophie des deux premières phalanges déformées en "navet".

- Le goundou ou ngoundou ou "gros nez" : caractérisé par l'hypertrophie des os propres du nez.
- l'ostéo-périostite : déformation du tibia en "lame de sabre"
- Période tertiaire : c'est celle des accidents tardifs.

On distingue :

- certaines manifestations graves :
 - Les périostites et les ostéites : douloureuses et invalidantes.
 - La gangosa : est une rhinopharyngite ulcéreuse et mutilante pouvant entraîner la destruction totale du massif facial.
- Certaines manifestations sont plus ou moins bénignes :
 - nodosités juxta-articulaires de Lutz-Jeanselme
 - Manifestations cutanées tuberculo-ulcéreuses et des leucodermies rappelant celles du caracté.

Retenons dans le plan l'absence constante de manifestations cardio-vasculaires ou neurologiques et l'absence de transmission congénitale.

3.2. La syphilis endémique ou bejel (9)

On retrouve :

- les accidents récents : les manifestations primaires (chancre) sont exceptionnelles. Elles sont suivies de manifestations secondaires à rechercher au niveau des muqueuses et des plis de flexion. Ce sont les plaques muqueuses buccales, les plaques muqueuses anogénitales, les atteintes cutanées, les accidents osseux précoces identiques à ceux des autres tréponèmes).
- L'état général est parfaitement conservé et le L.C.R. reste normal.
- Des accidents tardifs : apparaissent après quelques années de latence durant lesquelles la seule manifestation reste une sérologie positive.

Ces accidents ^{myc} les gommés des parties molles et des os longs, les syphilides cutanées superficielles, les nodosités juxta-articulaires. Le bejel ne détermine jamais d'atteintes neuro-

sensorielles

3.3. La pinta ou caracté (9)

Le caracté est une affection purement cutanée, toujours bénigne évoluant en 3 phases :

- première phase : marquée par l'apparition d'un chancre d'aspect particulier. Ils siègent au niveau des zones découvertes (face, extrémités). Il disparaît spontanément en laissant une cicatrice dyschromatique :

- deuxième phase : c'est la phase de généralisation. des cicatrices dyschromatiques : les pintides.

Disséminées sur tout le corps, ces pintides réalisent une leucodermie bénigne.

- troisième phase : c'est la phase tardive, et est celle des tâches blanches vitiligoïdes symétriques, prédominant aux extrémités, persistant toute la vie.

On a jamais signalé d'accidents osseux ou viscéraux au cours du caracté./.

I I I

M.E T H O D E S D E D I A G N O S T I C B I O L O G I Q U E

Le diagnostic se fait soit directement (diagnostic bactériologique) soit indirectement en recherchant les anticorps antitreponémiques (diagnostic sérologique) dans le sérum (14) ou dans le L.C.R. (en cas de neurosyphilis surtout).

A Le diagnostic bactériologique :

C'est le meilleur moyen de diagnostic, mais il est très limité car il n'est ^{pas} possible que durant les phases primaires et secondaires de la maladie et son exécution est délicate.

Le diagnostic bactériologique se fait par :

- examen à l'état frais
- examen après coloration
- immunofluorescence directe ou indirecte.

1) Prélèvements : les prélèvements se font soit sur :

- le chancre
- les ganglions
- les lésions cutanées-muqueuses.

N B : Ne pas oublier le partenaire

Prélever avant tout traitement antibiotique ou antiseptique local .

Modalités du prélèvement :

- lavage à l'eau physiologique stérile
- gratter la surface érosive
- faire suinter abondamment
- stériliser tout matériel de prélèvement.

2) Examen à l'état frais :

Se fait au microscope à fond noir (ultramicroscope). Il permet d'observer la mobilité, élément indispensable pour différencier le tréponème des autres spirochètes (14).

3) Examen après coloration : les tréponèmes sont mis en évidence par le colorant de GIEMSA, par le bleu victoria, par la coloration de vago et enfin par l'imprégnation argentine)

4) Immunoflorescence directe ou indirecte : Ce sont des nouvelles techniques qui ont remplacé l'examen sur fond noir (Cf, étude bactériologique).

NB. : Il est indispensable de faire un diagnostic différentiel de Treponema pallidum avec :

- les autres tréponèmes pathogènes : aucun caractère microscopique (morphologie, mobilité etc...) ne permet de distinguer Treponema pallidum des autres tréponèmes pathogènes (treponema pertenue, Treponema Caracteum). La différenciation sera faite sur l'aspect clinique des lésions chez l'homme et les localisations géographiques ;
- les tréponèmes commensaux : Treponema pallidum présente des spires fines et régulières, extrémités effilées, faible mobilité (vrille).

Devant un examen direct négatif :

- recommencer l'examen 2-4 jours après (suspendre tout traitement)
- demander une sérologie avec un 2^e examen 15 jours plus tard
- ne pas instituer un traitement aveugle.

Le diagnostic direct de la syphilis repose uniquement sur l'examen direct puisque Treponema pallidum n'est pas actuellement cultivable.

B Le Diagnostic sérologique :

C'est la recherche des anticorps dans le sang, donc des premières manifestations de défense immunitaire de l'organisme.

1 - Historique :

* C'est en 1906 que Wassermann utilisait comme antigène des extraits aqueux de tissus riches en tréponèmes (foie de fœtus hérédosyphilitique). Puis Levaditi et Marie constatèrent peu après que des extraits d'organes sains sans tréponèmes, donnaient des résultats identiques et que de plus des extraits alcooliques d'organes sains en suspension dans l'eau, étaient encore plus satisfaisants. Ils mettaient en évidence la nature de l'antigène utilisé, qui était lipidique et hapténique et non un véritable antigène complet d'origine microbienne (23).

Bien que la réaction proposée par Wassermann fut vivement critiquée, elle fut après certains perfectionnements une des réactions de base de la syphilis.

* En même temps, en 1907, Michaelis, découvrit l'agglutination d'antigène lipidique par les sérums syphilitiques alors que les sérums normaux ne donnent pas cette agglutination. Ce fut le point de départ, vers 1917 de la réaction de Meinike en Allemagne, de Vernes en France, puis de Kahn aux U.S.A. en 1926.

* Puis d'autres réactions de floculation en agglutination lipidique telles que celles de Eagle, Hynton, Kline, du V.D.R.L furent proposées.

Enfin vinrent des réactions tréponémiques plus spécifiques telles que T.P.H.A., T.P.I., F.T.A., F.T. A abs ; FT A 200.

2 - Les antigènes utilisés dans le sérodiagnostic :

Historiquement on a eu à utiliser des extraits aqueux de foie d'enfant syphilitique mort-né ou des extraits alcooliques aqueux d'enfant mort-né non syphilitique, l'antigène de Wassermann (qui est un antigène hétérologue)

Actuellement on utilise 2 types d'antigènes :

- les antigènes cardiologiques ;
- les antigènes tréponémiques qui, sont / ^{soient} polysidiqués, lipidiques ou le tréponème entier (souche Reiter, Souche Nichols).

3 - Les anticorps :

Un organisme infesté par Treponema pallidum élabore différents types d'anticorps :

a) Les réagines : ce sont des anticorps anticardiolipidiques Ils sont de nature I_{gM} ou I_{gG} . Ils apparaissent 10-20 jours après le chancre.

b) Anticorps antiprotéiques de groupes : c'est l'anticorps qui se combine avec la fraction protéique de la souche Reiter

c) Anticorps anti-tréponèmes : (tréponème pâle tué).

Ce sont :

- les anticorps révélés par Immunofluorescence (FTA-ABS) qui sont de types I_{gM} ou I_{gG} . Ce sont les premières à apparaître après le chancre!
- les anticorps hémagglutinations (TPHA).

d) Immobilismes : (tréponème pâle vivant): Ce sont les seuls anticorps spécifiques d'une tréponématose (mais non de la syphilis seule).

Ils appartiennent aux I_M ou I_G.

e) Autres anticorps : non recherchés en pratique courante.

On peut citer :

- les anticorps anti-mito-chondries
- les anticorps provoquant l'immuno-adhérence.

4) Les réactions sérologiques :

Il est difficile d'envisager dans le détail l'ensemble des réactions sérologiques permettant le diagnostic de la syphilis. Aussi seules les réactions classiques actuellement pratiquées seront étudiées.

Deux groupes de réactions sérologiques sont appliquées au diagnostic de la syphilis :

	<u>SEROLOGIE LIPIDIQUE</u>	:	<u>SEROLOGIE TREPONEMIQUE</u>
	(mettant en évidence des anticorps antilipidiques peu spécifiques)	:	(mettant en évidence des anticorps tréponémiques spécifiques)
micro-agglutination	BW Kolmer (fixation du complément)	:	TEST DE NELSON-MAYER (T.I.T)
	KLINE	:	FTA 200
	V.D.R.L. (normal ou au charbon ou au latex)	:	FTA. Abs
	R.P.R. card test	:	
	A.R.T.	:	T.P.H.A.

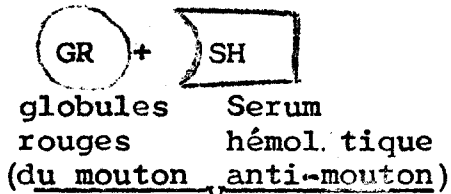
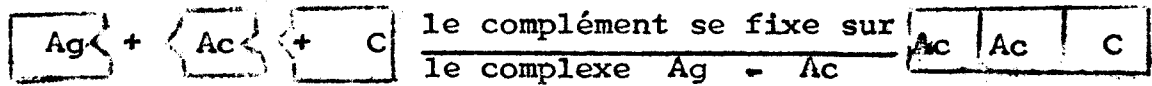
4.1. SEROLOGIE LIPIQUE :

4.1.1. La réaction de fixation du complément : (BW Kolmer)

a) Principe : Les immunoglobulines (anticorps) I_M ou I_G possèdent sur leur fragment Fc un site de fixation du complément. Ce site ne devient fonctionnel que si l'Ig est combiné avec l'antigène : soit changement de conformation de Fc (allosterie), soit la combinaison avec l'antigène rapproche des sites fixant le complément (juxtaposition de 2 sites au moins). L'activation des composantes du complément est séquentielle et dans un ordre fixe (activation) :

b) Technique : peut être schématisée comme suit (11) :

- Réaction positive : pas d'hémolyse car le complément a été utilisé : présence d'anticorps.



système révélateur

PAS D'HEMOLYSE
d'ou

PRESENCE D'ANTICORPS

réaction

POSITIVE

- Réaction négative : Il y a hémolyse, donc le complément n'a pas été utilisé : pas d'anticorps.



IL Y A HEMOLYSE
d'ou
PAS D'ANTICORPS

REACTION
NEGATIVE

Les réaction de fixation du complément sont actuellement abandonnées au profit des épreuves modernes de floculation à la fois plus simples plus rapides et moins coûteuses.

4.1.2. Les réactions de microagglutination :

(KLINE, V.D.R.L., R.P.R., A.R.T.)

C'est en 1941 que Mary Pangborn prépara un haptène lipique très pur qu'elle dénomma "Cardiolipine" et qui, additionné de lécithine et de cholestérol permet d'obtenir des anticorps plus reproductibles, de sensibilité accrue, quoique de spécificité identique. Ce sont ces antigènes qui sont maintenant utilisés dans les réactions de microagglutination (appelées autrefois improprement réaction de floculation) telles que Kline, V.D.R.L., R.P.R., ART. (14).

Le choix à ce jour peut donc se faire parmi ces diverses réactions toutes basées sur le même principe et qui ne diffèrent que par quelques modalités de préparation de la suspension antigénique.

Réaction de Kline : est une excellente réaction, faite en 4 minute et la lecture facile au microscope.

La suspension antigénique est faite en 2 temps : d'abord une suspension colloïdale de Cholestérol dans l'eau formant des micelles de bases, inertes et ensuite addition du mélange antigénique cardiolipène-Lécithène qui vient enrober ces micelles de cholestérol en leur donnant leur pouvoir d'agglutiner l'anticorps (réaginine).

Réaction V.D.R.L. (Venereal Disease research Laboratory)

Les conditions d'exécution sont identiques à celles de Kline, mais s'en différencient par la préparation de la suspension antigénique. Ici le Cholestérol, la lécithine, et la cardioline sont dans une même solution alcoolique et les 3 lipides organiques sont introduits dans un tampon physiologique pour donner une suspension colloïdale.

Si cette préparation présente un avantage de facilité, il en résulte cependant une moins bonne reproductibilité dans la suspension obtenue.

Réaction de Rein-Bossak : n'est qu'un Kline rendu super sensible par certaines opérations.

Le R.P.R. (Rapid Plasma Réagine test) : Il ne s'agit en fait que d'un antigène V.D.R.L. additionné de Chlorhydrate de Choline et de méthiorate de Sodium. Son exécution demande moins de moyens techniques.

L'A.R.T. (automatic reagin test) : Portnoy et Garson constatèrent en 1960 que la perte de stabilité du R.P.R. était due à un processus d'oxydation catalysé par des cations, ce problème fut résolu par addition d'un agent chélateur (l'acide éthylène diaminé tétracitique). La firme Technicon, construisit un auto-analyseur pouvant fonctionner avec ^{un} et antigène et la réaction obtenue fût dénommée A.R.T.

Actuellement, c'est la technique de microagglutination sur lame avec l'antigène stabilisé et additionné de charbon ou du latex qui est la méthode la plus simple, la plus reproductible, la plus rapide et par conséquent la plus utilisée.

Nous donnons ici une description détaillée de la méthode.

V.D.R.L. Charbon ou V.D.R.L. Latex :

a) Matériel :

- plaque de Browaey, dite plaque de Kline.

- Agitateur de Kline
- pipettes 0,05 ml
- pipettes spécialisées pour distribuer l'antigène (soit 0,0125 ml/gouttes)
- sérum de malade frais ou décomplémenté pendant 30 minutes à 56° ou bien plasma.

b) Antigène :

Il s'agit d'un antigène V.D.R.L. préparé dans les conditions normales. Dès la préparation terminée, cet antigène est centrifugé à 5000 trs/mn pendant 15 mn, le liquide surnageant est décanté, jeté et le culot est repris par une solution contenant du chlorure de choline, de l'EDTA, du tampon phosphate de PH 6,9 et de merthiolate de Na, de l'eau distillée et du charbon.

L'antigène est alors mis en ampoule scellée et conservé au frigidaire à + 4c. Sa stabilité est excellente pendant plus de six mois.

c) Technique :

Sur la plaque de verre parfaitement propre et séché, déposé 0,05 ml de sérum ou plasma.

Ajouter 1/80 ml d'antigène.

Agiter pendant 6 mn sur l'agitateur rotatif à 180 trs/mn en prenant soin de fermer le plateau avec le couvercle afin d'empêcher la dessiccation des gouttes.

Lire dès la fin de l'agitation au microscope, avec un objectif de 4 et des oculaires de 12,5 (soit un grossissement de 50).

L'aspect négatif correspond à un champ microscopique semé de très fines particules noires, très régulièrement dispersées.

L'aspect positif est constitué par des particules plus ou moins grosses très noires, très visibles sur un fond net incolore.

L'échelle de notation est toujours exprimée en croix avec un maximum de 3 croix. Les réactions positives 2⁺ et 3⁺ sont sont visibles à l'oeil nu mais la lecture au microscope est indispensable pour déceler les réactions douteuses et à 1⁺.

La réaction peut être faite quantitativement. Pour cela il ^{est} suffit de diluer le sérum ou plasma en dilution géométrique de raison 2 avec de l'eau physiologique et de faire la réaction normalement sur chaque dilution. Le titre du sérum est exprimé en prenant l'inverse de la dilution la plus grande qui donne une réaction positive à 1+.

C'est une réaction sensible mais qui donne des faux positifs ou faux négatifs comme avec toutes les réactions lipidiques.

* On ne saurait terminer cette vue d'ensemble de la sérologie lipidique sans évoquer la présence des réactions faussement positives et faussement négatives dans ce domaine. En effet, on connaît depuis longtemps l'existence de réactions positives qui interviennent avec des antigènes de nature lipidique (2).

Les maladies les plus couramment citées sont les dysprotéïnémies, la cirrhose, la monocléose infectieuse, l'hépatite virale, le lupus érythémateux disséminé, les sclérodermies, certains parasites, la lèpre et certains états physiologiques comme la grossesse (qui donne une fausse positivité transitoire). La véracité de ces fausses réactions doit donc être prouvée par la négativité des 3 tests tréponémiques réalisables à ce jour (T.P.I.; F.T.A. Abs, T.P.H.A); ceux-ci étant bien entendu répétés deux fois à un mois d'intervalle, le patient n'ayant reçu aucune thérapeutique entre les deux examens. Les fausses réactions négatives de la sérologie lipidique existent également, et se rencontrent dans les syphilis latentes insuffisamment traitées ou pas traitées du tout ; la confirmation sera faite par tests tréponémiques.

Bien que la sérologie lipidique présente ce défaut de spécificité il ne faudrait pas cependant la négliger car la découverte d'une réaction faussement positive peut quelquefois mettre en garde et conduire à un diagnostic d'une autre infection pouvant même être plus grave que la syphilis.

4.2. SÉROLOGIE TRÉPONÉMIQUE :

4.2.1. Réaction d'immunofluorescence (FIA Abs) :

Cette technique a été découverte en 1942 par A.H. COONS qui a démontré les propriétés immunologiques d'un anticorps contenant un groupement fluorescent. La méthode de COONS découle de la propriété de marquer ainsi que les globulines anticorps

.../....

par des fluorochromes qui après s'être fixés sur l'antigène forment avec lui un complexe réparable par la fluorescence é-lective qu'il émet sous l'influence d'un rayonnement excita-teur (22). L'antigène est le tréponème pâle entier, mais non mobile.

Technique :

- On prépare un frottis de tréponème sur lame.
- Ce frottis séché est recouvert de sérum de malade dilué au 1/5 dans un sorbant qui a pour but de neutraliser les anti-corps de groupe (non spécifique) par un extrait de tréponèmes de Reiter.
- Après 30 mn de contact et lavage pour éliminer l'excès de sé-rum, on ajoute sur le frottis un sérum antiglobuline totale ou mono spécifique anti I_M, marqué à l'isothiocyanate de fluoresceïne et également spécifique de l'espèce de sérum que l'on examine.
- Après 30 mn de contact et lavage, le frottis est recouvert d'une lamelle et examiné au microscope épiscopique en lu-mière ultra-violette.

Lecture: Si le sérum contient des anticorps tréponémiques, les tréponèmes du frottis apparaissent vert-brillant, alors qu'ils ne sont que peu ou pas visibles si le sérum est négatif.

La réaction est lue qualitativement sur 4 croix selon l'inten-sité de fluorescence des tréponèmes.

Elle peut être faite quantitativement sur des dilutions en pro-gression géométrique du sérum dans ce cas non en sorbant mais en tampon PH 7,3. Le résultat est exprimé par l'inverse de la dilution du sérum qui donne encore un aspect positif moyen.

Ce test est très précoce, positif quelque jours après l'apparition du chancre, bien spécifique et négative lentement après le traitement. Exécuté avec un conjugué spécifique anti-I_M il permet de mettre facilement des anticorps anti I_M en cas de syphilis congénitale ou primaire.

4.2.2. Le Test de Nelson-Mayer (T.P.I. ou T.I.T.) :

C'est le test le plus spécifique. Il a été mis au point par Nelson et Mayer en 1949.

a) Principe : Les tréponèmes pâles (souche Nichols) vivants et virulents conservés en milieu de survie de Nelson, sont immobilisés par action de l'anticorps (immobilisine) et du complément à partir de la 6^è heure de contact.

b) Technique : Les réactifs sont les suivants:

- antigènes : souche Nichols en milieu de survie de Nelson plus de 70 % des tréponèmes doivent être mobiles, si non la réaction sera ininterprétable.

- serum du malade : stérile, limpide et décomplémenté pendant 30 mn à 56°C.

- le complément : sérum frais de Cobaye non dilué.

La réaction est exécutée stérilement comme suit :

	Tube REACTION	Tube TEMOIN
Suspension de tréponème	0,35 ml	0,35 ml
Sérum à analyser	0,05 ml	0,05 ml
Complément	0,10 ml	0,10 ml
Complément chauffé à 56°C.	-	-

On incube à 56°C en atmosphère 95 % N₂ + 5 % Co₂. La lecture se fait après 18 - 24 h. On réalisera également un témoin positif et un témoin négatif ; pour cela on fera adjonction de Lysozyme ou trypsine permettant de raccourcir le temps d'incubation (6 heures) et augmentent la spécificité du test.

c) Lecture : l'immobilisation des tréponèmes apparait vers la 6^è heure. On utilise un microscope à fond noir. On calcule le pourcentage de tréponèmes mobiles dans le tube témoin et le tube réaction.

Le taux d'immobilisation (I.S.) est donné par la formule :

$$I.S. = \frac{\% \text{ T. mobiles Témoin} - \% \text{ T. mobiles Réaction}}{\% \text{ T. mobiles Témoin}} \times 100$$

- Si 0 % < I.S. < 20 % la réaction est négative
- Si 20 % < I.S. < 50 % la réaction est douteuse
- Si 50 % < I.S. < 100 % la réaction est positive

La réaction qualitative se fait avec des dilutions croissantes du sérum du malade.

Le T.I.T. est d'une pratique très difficile, réservée aux laboratoires spécialisés. Son coût est également élevé.

Mais c'est le test de référence qui s'impose en cas de :

- doute clinique : syphilis III à sérologie négative
- doute sérologique : réaction classique faussement positive
- doute thérapeutique : même test de Nelson négatif permet d'interrompre le traitement.

NB. Lorsqu'un résultat de T.P.I. porte la mention "sérum toxique et résultat ininterprétable", cela signifie que l'on a observé, aussi bien dans le tube témoin que dans le tube réaction, des tréponèmes immobiles. Cette immobilisation n'est pas due à des anticorps, mais à de substances médicamenteuses tréponémiques (antibiotique et autres) (23).

4.2.3. Test d'hémagglutination passive des tréponèmes T.P.H.A.

(T.P.H.A. : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay)

a) Principe : l'antigène est constitué d'un extrait de tréponèmes pâles est préalablement absorbé par des hématies de mouton (forme lyophilisée); la présence de sérum contenant les anticorps correspondant entraîne l'agglutination des hématies. Dans le cas contraire les hématies sédimentent en anneau (17).

b) Technique :

Les réactifs (27) :

- antigène constitué par les hématies sensibilisées
- les hématies non sensibilisées (réactifs de contrôle)
- solution tampon
- milieu d'absorption
- sérum de contrôle positif
- sérum de contrôle négatif.

Matériel : pipettes de 10, 25, 75, 100 et 1000 μ
plaque de microtitration fond en U

Reconstitution des réactifs :

- hématies sensibilisées (antigène) + 1 ml d'eau distillée 5 mn et ajouter 6, 5 ml de solution tampon PH 8,1 pour une meilleure lecture, il est pré-

... ..

férable de préparer la veille cette suspension d'emploi. Elle se conserve 4 semaines à 4°C. Ne pas congeler.

- réactif de contrôle : même préparation et même conservation que pour les hématies sensibilisées
- solution tampon : prêt à l'emploi. Conserver à 4°C
- milieu d'absorption : prêt à l'emploi. Conserver à 4°C
- cellules d'absorption (érythrocytes de mouton hyphylisés) : reconstituer le flacon avec 0,5 ml d'eau distillée, se conserve pendant 4 semaines à 4°C
- sérum de contrôle positif et négatif (respectivement de lapin titré hyophilisé et sérum humain hyophilisé).
- exécution de la réaction : elle se fait dans une plaque de microtitration fond en U.

* Absorber les sérums :

1ère rangée : Mettez dans chaque cupule 10 μ de sérum plus 75 μ de milieu d'absorption.

Mélanger ; couvrir , laisser reposer 20 mn à la température ambiante.

* transférer les sérums absorbés :

Transférer de la 1ère rangée à la 2ème rangée 10 μ

Puis de la 1ère rangée à la 3è rangée 10 μ également.

* Réaliser l'hémagglutination :

Dans la 2ème rangée ajouter 75 μ d'antigène (hématies sensibilisées).

Dans la 3ème rangée ajouter 75 μ de réactif de contrôle

Dans un coin de la plaque réaliser les témoins.

10 μ milieu d'absorption + 75 μ d'hématies sensibilisées pour le témoin négatif.

Mélanger, couvrir laisser, réposer 2 heures à la température ambiante à l'abri des vibrations et du soleil.

* Lire par rapport aux témoins réactifs :

La 2ème rangée contient les réactions de chaque sérum,

La 3ème rangée contient les témoins de chaque sérum.

c) Lecture :

Poser simplement la plaque sur une surface blanche et apprécier en se plaçant au dessus de la plaque :

Test positif :

+++ film d'agglutination ininterrompu réparti sur tout le fond de la capsule, parfois à bord replié.

++ film d'agglutination ne recouvrant qu'une partie du fond

+ film d'agglutination avec apparition d'un anneau rouge.

Test négatif :

Anneau de sédimentation net, parfaitement délimité, et de même aspect que le témoin réactif.

Notons que la lecture n'est valable que si la capsule témoin de chaque sérum est bien sédimenté.

La réaction peut se faire quantitativement, à l'égal de FTA, et avec la même notation.

C'est une technique facilement automatisable, de haute sensibilité et spécificité et relativement peu onéreuse. Elle permet de détecter des anticorps antitreponémiques 10-12 jours après le chancre.

5°) Courbe d'Evolution des Anticorps au cours de la syphilis

a) Au cours de la syphilis primaire :

La courbe (FIG 3) montre la cinématique des anticorps décelés par la sérologie classique d'une part (agglutination), mettant en évidence des réagines ou anticorps antilipidiques non spécifiques et d'autres pour les anticorps réagissant avec le T.I.T. le T.P.H.A. (23)

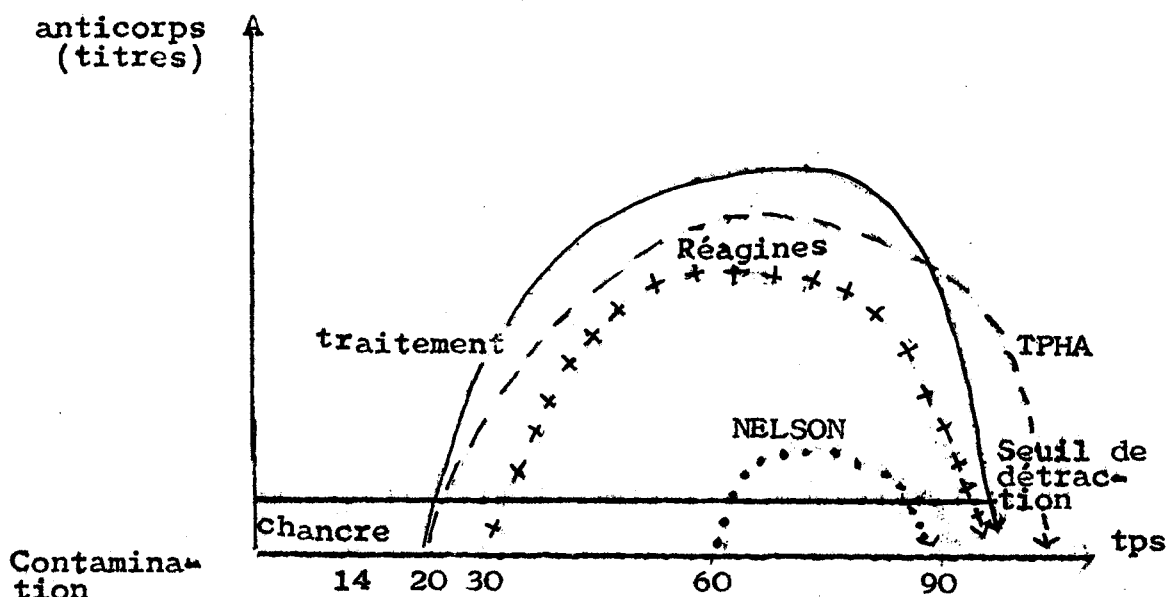


FIG 3 Courbes d'évolution des anticorps dans la syphilis primaire correctement traitée (23)

Cette courbe montre que les premières réactions qui se posent sont :

- l'immunofluorescence ou F.T.A.-Abs (5 à 8 jours environ après l'apparition de la lésion),
- l'hémagglutination passive tréponémique (T.P.H.A.) 10 à 12 jours après le chancre ;
- la sérologie lipidique Kline, V.D.R.L., R.P.R. (20 jours environ après l'apparition du chancre ;
- le test de Nelson-Mayer (T.I.T.)

est à ce stade toujours négatif, sauf exception (cas de réinfection, 2^e ou 3^e syphilis en fin de période primaire).

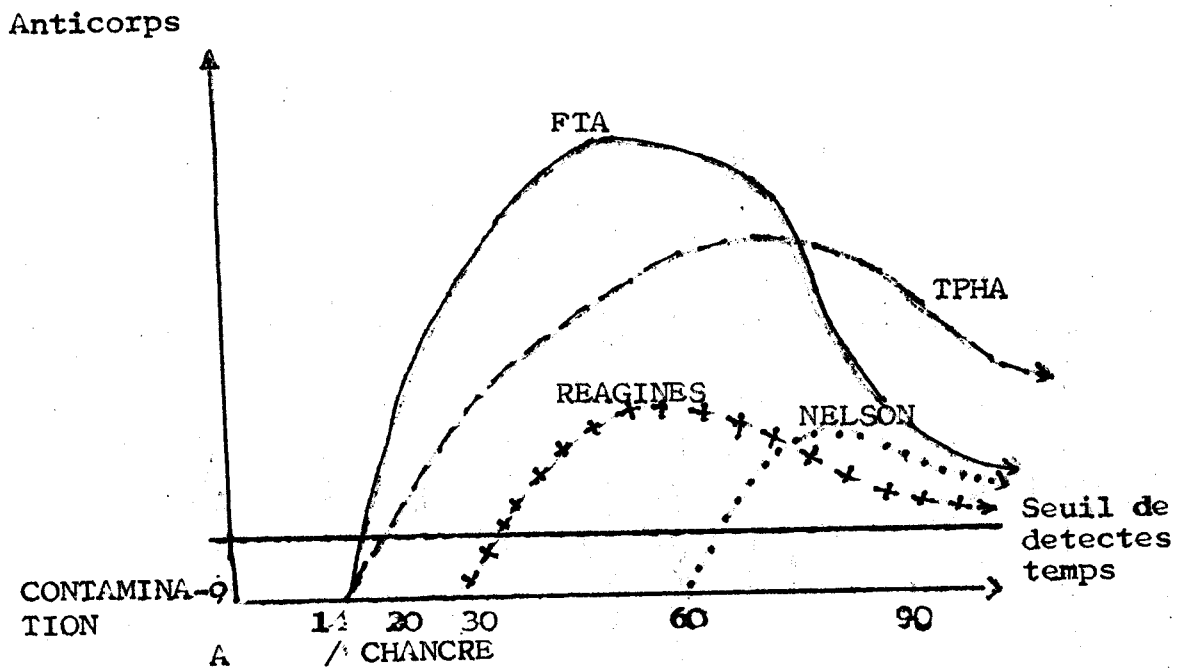
La courbe montre que dès que le traitement est institué, on observera une régression de la lésion (qui guérit après 3 à 4 jours), une disparition plus ou moins rapide des anticorps les premiers à disparaître étant les réagines, les derniers étant les anticorps tréponémiques décelés par le F.T.A. Abs et surtout le T.P.H.A.

En principe si le traitement a été institué rapidement, le T.I.T. restera toujours négatif ou accusera tout au plus un léger crochet de positivité.

b) Au cours de la syphilis secondaire :

C'est au cours de la phase secondaire que les sérologies lipidiques et tréponémiques sont le plus fortement positives. Avant le début du traitement, il est conseillé de demander des examens quantitatifs pour évaluer de manière précise le taux d'anticorps sérique. Au cours du traitement le médecin pourra mieux suivre l'évolution de ces anticorps avec une ou deux réactions qualitatives (V.D.R.L. et T.P.H.A. par exemple) car cette sérologie restera positive très longtemps et même dans 30 % des cas environ, ne se négativera pas peut être jamais totalement. Les tests tréponémiques sont les plus ténaces, les plus irréductibles. Toutefois, l'ensemble des réactions diminuent de positivité, restent en plateau et on peut quelquefois observer des oscillations du T.P.I. (23).

c) Au cours de la syphilis latente sérologique et la syphilis viscérale tardive :



(FIG 4) : Evolution des anticorps au cours d'une syphilis ancienne peu ou pas traitée (23).

Les accidents primo-secondaires peuvent passer inaperçus. La maladie est alors le plus souvent détectée par un examen sérologique systématique (prénatal, prénuptial, médecine du travail, immigration) ; mais la spécificité de l'examen systématique, le plus souvent réalisé avec des réactions qualitatives, doit être confirmée par des tests quantitatifs et éventuellement un test de Nelson. Un traitement s'impose, mais souvent sans espoir de négativation de la sérologie dans son ensemble (FIG 4) (23).

d) Au cours de la syphilis congénitale :

Il s'agit habituellement de nouveaux-nés contaminés par une mère qui soit, a contracté la syphilis au cours de sa grossesse après le dépistage systématique, soit, a échappé aux examens prénatals, soit encore d'une femme allergique à la pénicilline et dont la syphilis a été insuffisamment traitée par un macrolide. Treponema pallidum est infectant pour le fœtus 4 mois après un cas de syphilis maternelle, avant cette période Treponema pallidum franchit la paroi placentaire, le traitement doit traiter la mère ^{et} de l'enfant (18).

On constate en effet que l'examen prénatal obligatoire avant le 4^e mois de la grossesse est insuffisant car du 6^e au mois la gestante n'est soumise à aucun contrôle et peut parfaitement

être contaminée au cours de cette période où la barrière placentaire est perméable au tréponème.

Il serait souhaitable de faire une sérologie au 6^e mois et à la naissance pour éliminer les syphilis récemment acquises et qui sont les plus dangereuses pour le fœtus (23).

Chaque fois qu'une gestante présente une sérologie positive, il faut contrôler au sang du cordon, la nature des Ig pour différencier les IgG des IgM.

La présence d'IgM décelables par immunofluorescence spécifique est la preuve formelle d'une atteinte congénitale car ces anticorps ne passent pas la barrière placentaire. Ce sont donc des anticorps élaborés par l'enfant. Par contre les anticorps de type IgG sont souvent des anticorps maternels transmis passivement car traversant le placenta. Ils s'élimineront spontanément sans aucun traitement dans les semaines ou mois qui suivront la naissance.

Il importe donc d'interpréter avec prudence les sérologies trouvées positives à la naissance et de bien exiger la recherche des IgM par immunofluorescence. Il existe en effet 2 éventualités :

1°) La mère à une sérologie positive au moment de la naissance : si elle a été traitée avant ou pendant la grossesse l'enfant héritera des anticorps maternels de type IgG. La surveillance quantitative régulière de la sérologie chez l'enfant montrera un abaissement progressif et une négativation spontanée sans aucun traitement (FIG 5). On ne trouvera jamais d'IgM. Il ne s'agit pas de la syphilis congénitale.

L'enfant n'est pas atteint et tout traitement est inutile.

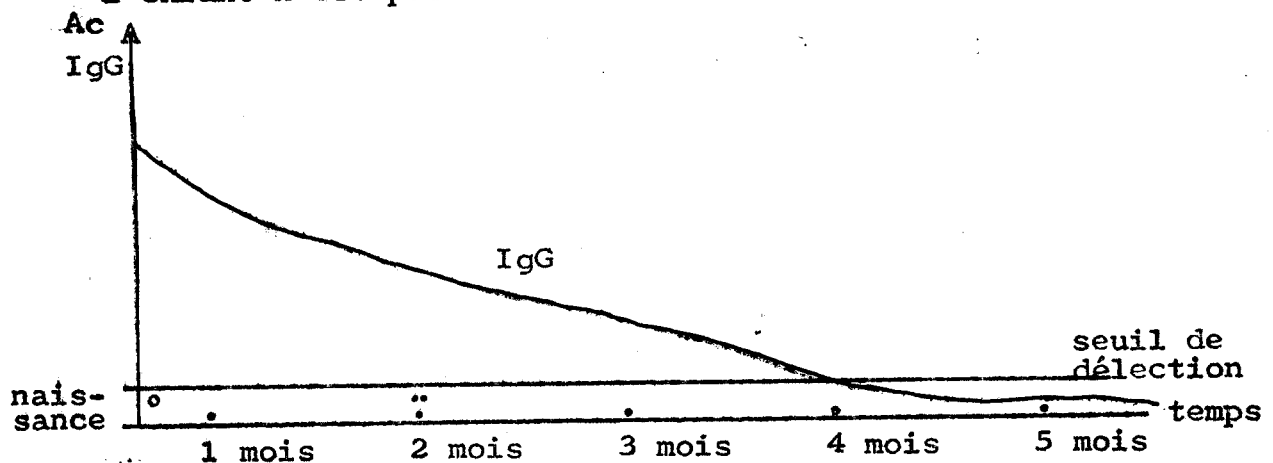


FIG 5 Evolution des anticorps transmis passivement par la mère ou le nouveau né (23).

2) La mère a une sérologie positive au moment de la naissance. Elle n'a pas été traitée pendant la grossesse, l'enfant héritera des anticorps de la mère de type IgG, mais si l'on trouve en immunofluorescence des anticorps de type IgM, il s'agit des propres anticorps chez le nouveau né, en absence de tout traitement, On verra les IgM augmenter puis disparaître progressivement et définitivement alors que les IgG diminueront tout d'abord puis remonteront pour atteindre un plateau (FIG 6). On peut être sûr, dans ce cas grâce à la mise en évidence des IgM qu'il s'agit d'une syphilis congénitale d'où l'importance de l'examen sérologique à la naissance, suivi quantitativement et régulièrement toutes les 2 à 3 semaines.

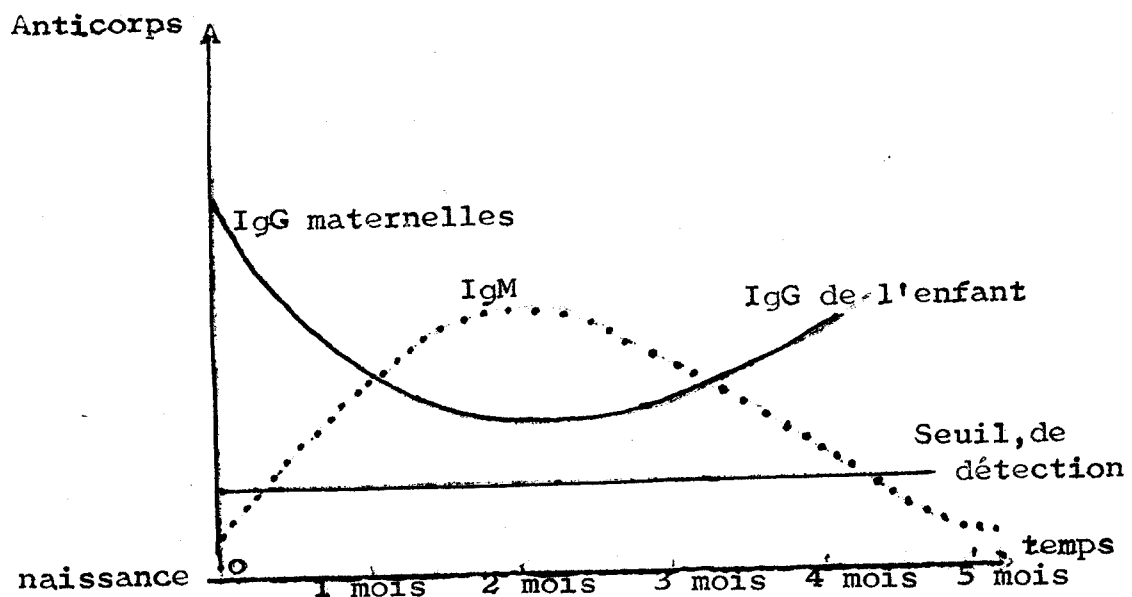


FIG 6 Evolution des IgM et IgG au cours de la syphilis congénitale (2).

6/ DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DE LA SYPHILIS ET PRATIQUE COURANTE

ACTUELLE

Selon la législation française (2) le diagnostic sérologique de la syphilis se fait par au moins une réaction qualitative de chacune des deux sérologies, lipidique et tréponique, et cela que ce soit en vue d'examen systématique ou d'examen de contrôle.

a) Quand et quelles réactions sérologiques syphilitiques demander ?

1. En pratique courante la demande de VDRL, et TPHA, suffit (16)

.../.....

Il faut néanmoins savoir que ces réactions VDRL, et TPHA, ne se positivent au plus tôt qu'un mois après le comptage, et 2 semaines après l'apparition du chancre et le reste pendant la syphilis secondotertiaire.

2. Pour un diagnostic précoce, la demande de FTA abs (fluorescence tréponema antibody), avec, recherche d'IgM permet de gagner 15 jours.

3. Au contraire en cas de syphilis tertiaire, la suspicion fera demander un T.I.T. en plus car il est très fortement positif dans ce cas alors que les autres test peuvent être faiblement positifs, voire négatifs.

4. Chez un nouveau né, la suspicion de syphilis par les réactions standard doit faire pratiquer en plus un F.T.A. Abs avec recherche d'IgM.

La négativité de ce test ne retarde pas la mise en route d'une pénicillinothérapie qui nécessite une surveillance sérologique mensuelle destinée à rechercher la persistance (affirmant l'infection congénitale) ou non des anticorps.

5. Surveillance d'une syphilis traitée :

Elle se fera le plus souvent simplement à l'aide du VDRL et TPHA, effectués 3 et 6 mois après le début du traitement puis de façon annuelle. Une éventuelle réascension du VDRL signifiera une réinfection.

b) Interprétation d'un Sérodiagnostic de syphilis (chez l'adulte)

Schématiquement le médecin est confronté à 4 situations sérologiques (16,10).

1. VDRL et TPHA négatifs :

Il n'y a pas de syphilis sauf en cas de contamination récente (à 3 semaines). Si elle est suspectée (par exemple chez un sujet porteur d'une ulcération) il faut faire un F T A. Abs avec recherche d'IgM pour réponse précoce/une sérologie 3 semaines plus tard.

2. VDRL et TPHA positifs :

Il existe une syphilis précoce ou ancienne.

* C'est peut être une syphilis primaire (chancre) (6 à 8 semaines après le comptage), secondaire (syndrome pseudogrippal, polyadémapathies, éruptions cutanées (roséole, papules infiltrées) (dans les 2 à 3 ans après le contage) ;

tertiaire (gomes, leucoplasie des muqueuses, syphilis viscérale) plusieurs années après un contage et en l'absence de traitement ou ancienne, traitée tardivement laissant persister un taux résiduel d'anticorps, voire aucune réactivée.

- En l'absence de signes cliniques, ou d'anamnèse, la valeur quantitative du VDRL positif et ^{du} TPHA permet schématiquement d'estimer le stade de l'infection.

En cas de suspicion de syphilis III les taux de TPHA et VDRL sont positifs sans valeurs caractéristiques : c'est l'indication de réaliser un test d'immobilisation des tréponèmes alors très positif.

3. VDRL positif et TPHA négatif :

Il s'agit d'une sérologie faussement positive. Rechercher : dysglobulinémies, cirrhose, virose (mononucléose infectieuse, hépatite), lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie, parasitoses, grossesse ou une tréponématose non syphilitique (recherche du tréponème sur prélèvement de lésion).

4. VDRL négatif et TPHA positif :

Il s'agit :

- soit d'une cicatrice sérologique d'une syphilis connue ou non
- soit d'une syphilis débutante ;
- soit d'un exceptionnel taux positif du TPHA (mononucléose infectieuse, dysglobulinémies, Lupus érythémateux aigu disséminé)

On comprend la valeur de l'anamnèse, d'une deuxième sérologie 15 jours plus tard, voire d'un FTA Abs pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une syphilis.

IV

TRAITEMENT ET PREVENTION DE
LA SYPHILIS

Les thérapeutiques anciennes (mercure , bismuth, arsenic) sont pratiquement abandonnées en raison de leur toxicité. Par contre la pénicilline reste la thérapeutique de choix. Aucune résistance du tréponème à cet antibiotique n'a été signalée à ce jour. On préfère en général les pénicillines retard à dose raisonnable de 1 000 000 U par jour pendant 15 jours pour une syphilis primaire et cela répété deux fois pour une secondaire.

Pour des syphilis découvertes et traitées plus tardivement, un traitement plus prolongé est conseillé, surtout si le sujet est jeune. Mais la sérologie peut rester toujours positive ou douteuse et il ne faut pas y attacher une importance trop grande. Il faut rassurer le malade en lui expliquant qu'il ne s'agit là ^{que} d'une cicatrice sérologique indélébile quelque soit la durée et l'importance du traitement. (23)

Chez les sujets allergiques aux B lactamides on prescrit des injections de terramycine par os, de l'érythromycine et même de la rovamycine.

Cependant ces antibiotiques sont moins efficaces que les pénicillines retard.

Les accidents liés au traitement sont :

- la réaction d'Herxheimer que l'on peut éviter en prescrivant au début du traitement 3 jours de corticothérapie, ou en faisant des injections à doses croissantes de pénicilline non retard, surtout chez les nouveaux-nés.

- l'accident anaphylactique, lié à la sensibilisation à la pénicilline et qui peut être évité si l'on fait des tests de transformation lymphoblastique, pour mettre en évidence cet état d'hypersensibilité immédiate.

Prévention : Il n'existe pas, à ce jour, de vaccination contre la syphilis.

De même qu'une première infection bien traitée guérie ne protège pas d'une seconde infection, de même un sujet bien traité et stabilisé n'est pas à l'abri d'une réinfection et cette deuxième atteinte sera plus ténace sérologiquement que la première.

Reste la question du traitement préventif, après suspicion de contagé. Cette position est discutable, mais si ce traitement est adopté, il devra être administré à dose suffisante pour être efficace et ne pas décapiter l'infection (4 à 5 000 000 U de pénicilline retard).

La multitude d'essais qui ont été faits jusqu'à ce jour pour préparer un vaccin contre la syphilis, se soldent par des échecs, mais la question reste posée et peut-être trouvera-t-on un moyen, dans l'avenir, de préparer des tréponèmes non virulents mais antigéniques pour protéger de l'infection!./!

V

NOTRE

ETUDE

A M A T E R I E L E T M E T H O D E :

1) MATERIEL :

a) Sérums :

Notre étude porte sur 2605 sérums. Ces sérums proviennent des sujets qui nous sont adressés par les *structures* de santé publiques et privés de Bamako.

Obtension du sérum : les prélèvements se font le matin à jeun. Après coagulation et centrifugation pendant 15 minutes dans des tubes à hémolyse, les sérums sont recueillis, puis décomplémentés dans un bain marie à 56°C durant 30 minutes.

b) Matériel employé :

- centrifugeuse : type UJIKS

N° 52913

VOLTS 220

VA (max) 1500

- microscope

- tubes à hémolyse

- Bain-marie : Model KE-3

Volts Ac 220 V 15 Kw, 50 Hz

reglé à 56°C

- Agitateur de Kline : type ATE

Volts 220 50 Hz 25 w

N° 9139

- plaques de Kline

- Pipettes pasteur

- Eau distillée et eau physiologique à 9 0/00

c) les réactifs :

le réactif utilisé est le V.D.R.L. latex pasteur code 52675.

TECHNIQUE UTILISEE :

Pour des raisons d'ordre financier indépendantes de notre volonté, nous n'avons utilisé qu'une seule technique : celle du V.D.R.L.

PRINCIPE :

Le V.D.R.L. - latex pasteur est un antigène cardioplipidique V.D.R.L., associé à un latex, stable et prêt à l'emploi, permettant la réalisation rapide d'une microagglutination sur lame à partir de sérum frais ou décomplémenté pour le dépis-

tage (réaction qualitative) ou diagnostic (réaction quantitative de la syphilis.

LES REACTIONS ET LEUR CONSERVATION :

- V.D.R.L. Latex pasteur réactif prêt à l'emploi.

A conserver à 2-8° c jusqu'à la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

- Sérum de contrôle code 76 751 sérum (humain) positif titré 1 X 4 ml code 52 680 sérum (de lapin) positif titré 1 ml.

MODE OPERATOIRE :

- Laisser le flacon V.D.R.L. Latex pasteur environ 10 minutes à la température du laboratoire avant d'effectuer les réactions.

- Numérotter la plaque de Kline ; chaque puits porte le numéro d'un sérum donné.

- Procéder au dépôt des sérums.

- Rincer la pipette pasteur à l'eau distillée puis à l'eau ph physiologique et après chaque dépôt.

- Agiter le flacon avant emploi et en cours de répartition .

- Distribuer le réactif : chaque puits reçoit une goutte.

- Agiter la plaque pendant quatre minutes à l'aide de l'agitateur de Kline.

- Lire immédiatement à l'oeil nu puis au microscope.

LECTURE ET NOTATION DES RESULTATS QUALITATIFS (EN NOMBRE +)

La notation des résultats qualitatifs se fait par croix variant de 1+ à 4+ selon l'importance des agglutinats.

- Réaction positive : particules de latex en amas, selon l'intensité de l'agglutination noter : +, ++, +++, ++++.

Les réactions positives à 4+ sont lisibles à l'oeil nu.

- Réaction négative : particules de latex fines réparties uniformément.

Les cas positifs ou douteux sont repris avec 2 gouttes de réactifs.

Nous n'avons pas effectué de dosages quantitatifs. Cela se fait sur demande du médecin.

B R E S U L T A T S :

Nous avons analysé du 9 mai au 10 novembre 1988, 2605 sérums dont 186 positifs et 2 419 négatifs (tableau I) soit respectivement 7,14 % et 92,86 %.

136 sérums positifs ont été répartis selon l'âge, l'ethnie, le sexe, la symptomatologie, la résidence et le statut marital car 50 sérums ont été éliminés faute de renseignements.

Notre échantillon global est presque exclusivement constitué de femmes (femmes enceintes et femmes consultant pour raison de stérilité).

1°/ Taux global de séropositivité :

	Positifs	Négatifs	Total
Nombre	186	2 419	2 605
%	7,14	92,86	100

TABLEAU N° 1

Ce taux de positivité global de 7,14 % indique une prévalence importante chez cette sous-population.

2°/ Répartition des séropositifs en fonction de l'âge :

Dans notre population séropositive il n'y a pas de sujets de moins de 15 ans.

L'âge moyen des séropositifs est de 30 ans.

On remarque (tableau II) que c'est surtout les sujets jeunes 15-30 ans qui sont les plus atteints avec plus de 63 % des cas. Mais cette pointe peut aussi s'expliquer par le fait que les sujets jeunes sont nombreux dans notre échantillon.

A partir de 30 ans nous constatons que le taux décroît dans les autres tranches d'âges.

AGE	NOMBRE	%
15 - 20 ans	29	21,32
21 - 25 ans	30	22,06
26 - 30 ans	28	20,6
31 - 35 ans	15	11,03
36 - 40 ans	14	10,3
41 - 45 ans	4	2,9
46 - 50 ans	3	2,2
51 - 55 ans	5	3,7
56 - 60 ans	6	4,4
61 - 65 ans	2	1,5
TOTAL	136	100

TABLEAU N° II

3°/ Répartition des séropositifs en fonction de l'ethnie

Selon les résultats globaux présentés sur le tableau III :

l'ethnie bambara semble être la plus touchée ; viennent ensuite les songhoïs, les peuls et les sarakolés. Toutefois nous pensons que la forte représentativité des bambara dans notre échantillon paraît expliquer ce phénomène.

Nous pouvons même affirmer que si nous tenons compte du nombre de sujets testés par ethnie, que la prévalence est plus élevée chez les songhoïs et les peuls, encore que ces populations viennent des zones sahéliennes où la prévalence du Bejel est très élevée.

ETHNIE	NOMBRE	%
Bambara	57	41,9
Songhoï	23	16,9
Peul	22	16,2
Sarakolé	10	7,4
Senoufo	4	2,9
Minianka	4	2,9
Autres ethnies	16	11,8
TOTAL	136	100

TABLEAU N° III

4°/ Répartition des séropositifs en fonction de la symptomatologie

Nous n'avons pas effectué d'examens cliniques poussés. Seulement un questionnaire avec une observation sommaire des sujets nous ont permis de situer les renseignements cliniques.

Ainsi nous constatons (tableau IV) que les symptômes les plus constants sont les manifestations cutanées (42,6 %).

Les cas asymptomatiques (ni chancre, ni manifestation cutanées) représentent également 42,6 %.

64 % des sujets n'avaient pas eu de chancre d'inoculation.

SYMPTOMES	NOMBRE	%
Chancre	49	36
Manifestations cutanées	58	42,6
Manifestations cutanées + chancre	29	21,3
ni manifestations cutanées ni chancre	58	42,6

TABLEAU N° IV

Répartition des séropositifs en fonction du sexe

SEXE	NOMBRE	%
Féminin	110	80,9
Masculin	26	19,12
TOTAL	136	

TABLEAU N° V

80,9 % des séropositifs sont des femmes. Cela s'explique par la faible représentativité des hommes dans l'échantillon.

.../....

Répartition des séropositifs en fonction de la résidence

R	RESIDENCE	NOMBRE	%
!	District de Bamako	106	77,94
!	Autres régions	30	22,06
!	TOTAL	136	100

TABLEAU N° VII

77,94 % de la population séropositive réside à Bamako contre 22,06 % pour les autres régions.

Répartition des séropositifs en fonction de statut marital

STATUT MENTAL	NOMBRE	%	
!	Célibataires	14	10,30
!	Mariés	122	89,70
!	TOTAL	136	100

89,70 % de nos séropositifs sont des ~~sujets mariés~~, ce qui donne toute l'importance du travail, eu égard la transmission mère enfant de la syphilis.

C/ DISCUSSIONS :

Les résultats de notre étude nous indiquent une séroprévalence de la syphilis qui se chiffre à 7,14 % chez les consultants des structures de soins de Bamako,

Des études faites en 1984 (28) à Bamako, portant sur 2 896 sérums testés à l'I.N.R.S.P., 1833 sérums testés au laboratoire central et 248 sérums testés à l'institut Marchoux; avaient donné respectivement 4,83 % ; 6,60 % et 6,05 % de séropositivité. La comparaison de ces résultats avec les nôtres nous montre une progression notable de la séroprévalence : 7,14 % contre une moyenne de 5,82.

Au Sénégal un dépistage systématiques chez les donneurs de sang à Dakar a fait cas en 1984 d'une recrudescence de la séroprévalence avec un taux 6,5 % (11).

La classification par tranches d'âge nous montre que les classes d'âges les plus touchées sont 15 - 20 ans, 21 - 25 ans et 26 - 30 ans ce qui concorde avec les publications de l'O.M.S. selon lesquelles dans la plupart des M.S.T. le plus fort taux d'incidence s'observe dans les groupes d'âges de 15 - 19 ans, de 20 - 24 ans et de 25 - 29 ans (21).

Le tableau V nous indique que 80,9 % des séropositifs sont des femmes, alors que des données de l'OMS nous apprennent que l'incidence clinique des M.S.T. est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, Nous pensons que la forte représentativité des femmes dans notre échantillon est la seule explication à cela. Les 77,94 % de notre population séropositive viennent de la ville de Bamako contre 22,06 % pour les autres régions, cela s'explique par la plus grande facilité d'accès des populations de Bamako à notre laboratoire.

Les publications de l'OMS (21), annoncent une plus grande fréquence des M.S.T. chez les célibataires et les personnes divorcées ou séparées que chez les couples mariés, alors que 89,70 % de notre ^{Population} ~~publication~~ séropositive sont des personnes mariées. Nous n'avons aucun moyen à travers nos résultats d'affirmer ou d'infirmer cette déclaration de l'OMS.

Le tableau IV montre 58 % de cas sont asymptomatiques. Ce qui

est en accord avec les publications de certains auteurs selon lesquelles la plupart des syphilis maternelles sont asymptomatiques cliniquement et dans le cas où les lésions existent, elles sont le plus souvent méconnues (12).

Des examens prénataux effectués dans quelques pays (19, 21) avaient donné les taux de séropositivité suivants :

- Malawi :	(6,1 %)
- Nigeria :	(1,9 %)
- Ethiopie :	(12,7 %)
- Zaïre :	(20 %)
- Zambie :	(14,3 %)
- Rwanda :	(4,4 %)
- Royaume-Uni :	(0,03 %)
- R F A :	(0,27 %)
- Pologne :	(0,27 %) etc...

Nos résultats concordent avec ces données, illustrant ainsi une prévalence sérologique de la syphilis plus importante dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

CONCLUSION .

Chez la population fréquentant les STRUCTURES des soins de santé de Bamako, notre étude a montré une prévalence sérologique de 7,14 %.

Cette fréquence est beaucoup plus marquée chez les sujets adultes jeunes (15 - 30 ans). De ce fait les risques de syphilis congénitale deviennent réels.

Les cas asymptomatiques sont fréquents, ce qui entraîne un retard dans le diagnostic et aggrave la situation. Il convient donc de faire des épreuves sérologiques systématiques chez les femmes enceintes, les donneurs de sang, et les groupes à risque

Etant donné le manque de spécificité des antigènes lipidiques, pour une meilleure fiabilité des résultats, la nécessité s'impose de vulgariser dans nos laboratoires, la pratique consistant à coupler une réaction lipidique et une réaction tréponémique spécifique (exemple V.D.R.L. et T.P.H.A.), comme l'exige les normes internationales.

Chez les nouveaux-nés de mères séropositives, nous conseillons la recherche des anticorps IgM spécifiques de Treponéma pallidum à fin de dépister les syphilis congénitales évolutives.

L'analyse et les discussions de nos résultats nous montrent que la syphilis connaît actuellement une recrudescence mondiale. Nous attirons l'attention des autorités sanitaires nationales sur cette affection qui continue à devenir un problème majeur de santé publique eu égard les 7,14 % de séroprévalence observés au cours de ce travail./.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - Bandon (D), Saliou (P), Bibane (L), Buisson (Y)
La Syphilis endémique dans une région du Burkina-Faso
Enquête séro-clinique
Bull soc-path ex ; 73, 1985 : 555-562
- 2 - Boutin (Y.P), Lemardely (P), Gateff (C)
Médecine tropicale : 47, n° 3 juillet-sept 1987 307-319
- 3 - Cause (Georges) et Mehens (André)
Lutte contre les maladies sexuellement transmissibles et
les tréponématoses endémiques
Rapport-trimest-sanit-mond 41 (1988), 82-101
- 4 - Collart (P), Poitevin (M)
La syphilis actualités physiologiques
Processus évolutif de l'infection syphilitique expérimenta
tale et humaine
Sem-Hôp, Paris, 57 n° 19-20, 1981, 989-1000
- 5 - Collart (P), Poitevin (M)
La syphilis : le problème bactériologique
Sem-hôp, Paris, 57, n° 17-19, 1981, 857-868
- 6 - Collart (P), Poitevin (M)
La syphilis : Actualités physiologiques
le problème de l'immunité
Sem-Hôp, Paris, 57, n° 21, 22, 23, 24, 1981, 1063- 1075
- 7 - Geniaux (M), Rommel (A), Guillet (G), Maleville (J) et
Texier (L)
Quelques réflexions sur l'épidémiologie et la prophylaxie
des maladies sexuellement transmissibles (M-S-P)
Bordeaux médical, 17, 1984, 295- 301
- 8 - Geniaux (M) Guillet (G) et Rommel (A)
Diagnostic sérologique des tréponématoses
Bordeaux médical 17, 1984, 257-65
- 9 - Gentilini (Marc), Duflo (Bernard)
Les tréponématoses in :
Médecine tropicale
Flammarion 1977, 235-241
- 10 - Loffredo (D) Carter
Les maladies sexuellement transmissibles
Bordeaux médical n° 17, 1984, 257-65

- 11 - Lejeune (M) Robin (M)
Syphilis materno-foetale et néonatale Arch- Fr Pediatr
Arch - Fr Pediatr 43, 1986, 731-40
- 12 - Lopez (Philomène)
Diagnostic sérologique de la syphilis à Dakar
Etude Comparée (à propos de 8075 cas)
Thèse pharmacie, Dakar, 1984, n° 23
- 13 - Lemardeley (P), Boutin (J.L), Gattef (C)
Maladies sexuellement transmissibles et médecine de
collectivité
Médecine tropicale 47, n° 3, 1987, 297 - 305
- 14 - Lyon pharmaceutique, 38 n° 2, 1987, 74-76
- 15 - Maïga (Doundey)
Contribution à l'étude séroclinique et épidémiologique
des tréponématoses au Mali
Thèse de médecine (E N M P) Bamako, 1979
- 16 - Morilat (P), Brochet (P), Aubertin (J)
Patricien du sud, 31 mars, 1988, 16
- 17 - Normand (P)
La syphilis en 1987
Médecine tropicale 47, n° 3, 1987, 273-78
- 18 - D E
Infectiologie : savoir évoquer une syphilis congénitale
précoce
Médecine tropicale n° 18, 1987, 10
- 19 - Organisation Mondiale de la Santé
Les infections tréponémiques
Série de rapport technique n° 674, 1982
- 20 - Organisation Mondiale de la Santé
Aspect sociaux sanitaire des M.S.T.
Série de rapport technique, n° 65, 1976
- 21 - Organisation Mondiale de la Santé
Uretrites Gonococciques et autres maladies à transmissions
sexuelles choisies pour leur importance sanitaire
Série de rapport technique n) 660, 1981
- 22 - Paris (A) Hamelin et vaisman (A)
- 23 - Médecine et maladies infectieuses 1982, 10 n° 11bis, 654-663
- 23 - Paris (A) Hamelin et Vaisman (A)
Microbiologie Dehring
La syphilis, n° 13, 1982, /.

- 24 - Paris (A) Hanolin, Valman (A) et Fustes (S), Ibarboure
Le point sur les différentes réactions d'agglutination lipidiques
dans le sérodiagnostic de la syphilis
Le pharmacien biologiste LX n° 96 : 269 - 211
- 25 - Prette (F) et Bergeand (H)
La syphilis, Encyclopédie med-chir Paris
Maladies infectieuses 0039¹⁰⁷ - 1980
- 26 - Piot (Peter), Lega (Marie), Fräson (Liève) Nsanze (Hubert)
Druman (C-Robert), Plannor (Frank)
Maladies sexuellement transmissibles et santé maternelle et infantile
Médecine d'Afrique noire : 33 (5), 1986, 365 - 370
- 27 - T.P.H.A. behring (anonyme)
Sérodiagnostic de la syphilis par réaction d'homagglutination
- 28 - TRAGRE (Tidiani)
Prévalence de la syphilis dans le service de psychiatrie de l'hôpital
du point "G"
Thèse de pharmacie, E.H.H.P. Banako, 1983
- 29 - Vargnos (R), Goudou (A)
Les bactéries spiralées (spirochètes) 199- 22.