

PROTOCOLE D'ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Sentinelles

Code de l'étude
RS2008Enq4

« Enquête pour une étude de faisabilité d'une surveillance de la syphilis auprès des médecins généralistes du réseau sentinelles »

Responsables du Projet	
a) <i>Pour Institut de Veille Sanitaire</i>	Dr. Anne Gallay Institut de Veille Sanitaire 12 rue du Val d'Osne 94415 Saint Maurice Cedex <a.gallay@invs.sante.fr>
b) <i>Pour Réseau Sentinelles</i>	Andrea Lasserre, PhD. UMR-S 707 Inserm UPMC 27, rue Chaligny 75571 Paris cedex 12 <lasserre@u707.jussieu.fr>
c) <i>Chargée d'étude</i>	Alessandra Falchi, PhD. Réseau Sentinelles, Inserm UPMC UMR-S 707 <falchi@u707.jussieu.fr>
Comité de pilotage scientifique	<ul style="list-style-type: none">▪ Dr A. Gallay, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice.▪ Dr A. Bianchi, CNR laboratoire départemental de Seine Saint-Denis▪ Dr T. Blanchon, réseau Sentinelles, Paris.▪ Mme A. Bouyssou, INVS, Saint Maurice▪ Dr D. Moretti, médecin généraliste du réseau Sentinelles, Corse.▪ Pr T. Hanslik, réseau Sentinelles, Paris.▪ Dr N. Dupin, CNR associé hôpital Tarnier-Cochin▪ Dr M. Janier, Hôpital Saint Louis Paris
Ce protocole contient des informations confidentielles du Réseau Sentinelles (Inserm unité 707) et ne doit être utilisé que pour la conduite de l'étude épidémiologique. Le protocole ne doit pas être transmis à des personnes non concernées par cette étude épidémiologique, ni utilisé dans un autre but, sans l'accord écrit préalable du Réseau Sentinelles (Inserm unité 707) CONFIDENTIEL	

Titre	« Enquête pour une étude de faisabilité d'une surveillance de la syphilis auprès des médecins généralistes du réseau sentinelles »
Rationnel	<p>La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST) qui avait quasiment disparu en France dans les années 1990. Une recrudescence de la syphilis est observée depuis 2000 en France. Elle touche plus particulièrement des hommes homosexuels souvent séropositifs pour le VIH. Toutefois, malgré les campagnes de prévention et d'incitation au dépistage menées par les associations avec le soutien des institutions publiques, la syphilis comme les autres IST ne marquent pas de recul et d'autre part, le nombre annuel d'hommes et de femmes hétérosexuels atteints de la syphilis augmente régulièrement. Le système de surveillance axé sur les consultations hospitalières et les Centres d'Information et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles (Ciddist) donne peu de visibilité pour les cas diagnostiqués par les médecins généralistes (MG). De plus, le diagnostic de syphilis peut être difficile, ce d'autant que la maladie n'est plus bien connue et identifiée par les praticiens libéraux. Ces raisons suggèrent que le nombre de cas de syphilis déclarés est très probablement en de�a de la réalité. Il serait par conséquent nécessaire d'évaluer la pertinence d'une surveillance de la syphilis auprès d'un réseau de médecins généralistes.</p>
Type d'étude	Enquête descriptive transversale menée auprès des MG du réseau Sentinelles de l'Inserm.
Objectifs	<p><u>Objectif principal</u></p> <p>- Estimer le nombre de diagnostics de syphilis réalisés par les MG depuis le 1/1/2005 Le nombre diagnostic tiendra compte des critères diagnostics cliniques et biologiques et du stade de la maladie.</p> <p><u>Objectif secondaire</u></p> <p>- Evaluer la connaissance des MG concernant la résurgence de la syphilis en France</p>
Sélection des médecins	L'étude sera proposée par e-mail aux MG libéraux du réseau Sentinelles de l'Inserm, en France métropolitaine.
Méthodologie	<p>Enquête ponctuelle réalisée par questionnaire électronique auprès des MG libéraux du réseau Sentinelles en France. Le questionnaire sera organisé en trois parties :</p> <p>I partie: enquête concernant les connaissances du médecin portant sur la résurgence de la syphilis en France.</p> <p>II partie: déclaration du nombre des patients vus en consultation depuis le 1/1/2005 présentant une syphilis primaire, secondaire ou latente.</p> <p>III partie: description du dernier cas de syphilis vu en consultation depuis le 1/1/2005, à l'aide d'un questionnaire organisé en cinq parties :</p> <ul style="list-style-type: none">• Données sociodémographiques du patient• Diagnostic clinique : Interrogatoire• Diagnostic clinique : Examen clinique• Diagnostic biologique• Diagnostic final
Analyse Statistiques	<p>L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées. Les variables qualitatives seront comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'applique pas. Les variables quantitatives seront comparées par le test de Student.</p> <p>La représentativité des médecins participant sera évaluée en comparant leurs caractéristiques à celles de l'ensemble des médecins généralistes de France métropolitaine (sexe, âge, année d'installation, zone d'installation urbaine, rurale, mode d'exercice associé ou non, salarié ou non).</p>

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	4
2. OBJECTIFS DE L'ENQUETE.....	8
3. PLAN EXPERIMENTAL ET METHODOLOGIE.....	8
3.1 TYPE D'ENQUETE.....	8
3.2 SELECTION DES MEDECINS ENQUETEURS.....	8
3.3 DEROULEMENT DE L'ENQUETE.....	8
3.4 RECUEIL DES DONNEES.....	8
4 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES.....	9
4.1 CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ENQUETE.....	9
4.2 OBLIGATIONS LEGALES.....	9
4.3 MONITORAGE ET CONTROLE DES DONNEES.....	9
4.4 UTILISATION DES RESULTATS DE L'ENQUETE.....	9
5 ANALYSE DES RESULTATS.....	9
6 CALENDRIER DE L'ETUDE.....	10

1. Introduction

La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST) due à un spirochète *Treponema pallidum*. Il s'agit d'une maladie non immunisante très contagieuse. En raison de la similarité de leur traitement, de leur degré de contagiosité et de leur risque neurologique, les différents stades de la syphilis sont réunis en deux groupes (Tableau 1) [1]:

- syphilis précoce ou récente, de moins d'un an d'évolution (forte contagiosité et faible risque de séquelles neurologiques): ce terme regroupe les syphilis primaire, secondaire et latente de moins d'un an ;
- syphilis tardive, de plus d'un an d'évolution (faible contagiosité et fort risque de séquelles neurologiques) : ce terme regroupe les syphilis latente de plus d'un an et tertiaire. Lorsque l'ancienneté d'une syphilis latente est inconnue (en l'absence de sérologies antérieures), la prise en charge doit être celle d'une syphilis tardive.

La Haute Autorité de la Santé a publié en mai 2007 des recommandations concernant le dépistage de la syphilis en France [2]. En effet, on assiste à une recrudescence de la syphilis depuis 2000 en France et dans la majorité des pays industrialisés [3-11]. Sa recrudescence entre 2000 et 2002 intéresse principalement les homosexuels masculins dont plus de la moitié sont infectés par le VIH, à Paris [9-11]. Toutefois, malgré les campagnes de prévention et d'incitation au dépistage menées par les associations avec le soutien des institutions publiques, la syphilis comme les autres IST (gonococcies, lymphogranulomatose vénérienne) ne marquent pas de recul et d'autre part, le nombre annuel d'hommes et de femmes hétérosexuels atteints de la syphilis augmente régulièrement [9; 12-14].

La transmission de la syphilis est essentiellement sexuelle et peut se contracter après tout rapport avec pénétration non protégée y compris la fellation. Ce sont les lésions muqueuses qui sont contagieuses (chancre de la syphilis primaire et syphilides érosives de la syphilis secondaire). La transmission materno-foetale peut survenir surtout vers les 4ème et 5ème mois de grossesse. Les transmissions post-transfusionnelles ou après greffe d'organe sont possibles mais très marginales

L'augmentation des pratiques sexuelles à risque dans la population (rapports sexuels non protégés, fellation) fait craindre une augmentation de la transmission de la syphilis et avec elle le risque de résurgence de cas de syphilis congénital en France [15-18].

Tableau 1 : Histoire naturelle de la syphilis : synopsis*

		Physiopathologique	Incubation	Clinique
Syphilis primaire		Diffusion bactérienne locorégionale et systémique	3 semaines (10 à 100 jours)	-Chancres (dure 2 à 6 semaines) - Adénopathie satellite
Syphilis secondaire	Première floraison	Dissémination bactérienne systémique hématogène	6 semaines à 6 mois après le début du chancre	Exanthème roséoliforme (dure quelques jours à quelques semaines) - Syphilides papuleuses ou érosives, plaques fauchées d�papill�es linguales - Polyad�nopathie indolore, arthralgies, fébricule - Atteintes neurologique, hépatique, rénale ou oculaire
	Seconde floraison		3 à 6 mois après le chancre	
Phase de latence		–	–	Aucun signe clinique
Syphilis tertiaire		Granulome �pith�lioide et gigantocellulaire	Plusieurs années	Gommes: - Neurosyphilis - Insuffisance et/ou anévrisme aortiques - Atteinte hépatique, rénale ou osseuse

* Selon Farhi et Dupin (2008)

Contexte de la surveillance de la syphilis en France

La surveillance de la syphilis, volontaire et prospective, a été mise en place progressivement dans les dispensaires antiv n riens devenus centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST)¹, dans les consultations hospitalières et les cabinets de médecine de ville. Les cas inclus répondent à la définition de cas, clinique et biologique, de la syphilis précoce qui comprend les phases primaire (présence de chancre), secondaire (présence d'éruption) et latente de moins d'un an (absence de signes cliniques).

Entre 2000 et 2007, 2.892 cas de syphilis précoce ont été notifiés dans le système de surveillance. Suite à la recrudescence entre 2000 et 2003, l'évolution annuelle est marquée par une diminution du nombre de cas en 2005 suivie d'une augmentation en 2006 et 2007 (Figure 1); cette augmentation de cas accompagne l'augmentation des sites participant à la surveillance. Cette évolution globale est le reflet de l'évolution du nombre de cas d'hommes homo-bisexuels qui représentent 83% des cas alors que 12% et 5% sont des hommes et des femmes hétérosexuels. Le nombre annuel de cas d'hommes homosexuels diminue en 2005 et augmente à nouveau en 2006 et en 2007 (Figure 2). Le nombre de cas hommes et femmes hétérosexuels augmente régulièrement (Figure 3). La proportion des cas notifiés en Ile-de-France est plus élevée (57%) que celle notifiée en Province (43%). Cependant, la part des cas d'Ile-de-France diminue chaque année. En 2005,

¹ Loi n 2004-803 du 13 août 2004

la part des cas notifiés en Province devient supérieure (19% en 2000, 53% en 2005 et 59% en 2007)   celle des cas notifiés en Ile-de-France. Cette évolution peut être expliquée par l'augmentation du nombre de sites participant à la surveillance, plus particulièrement en Province en 2007.

Le type de déclarants varie selon la région. En Ile-de-France, 79,2% des cas sont déclarés par des Ciddist, 20,1% par des médecins libéraux et 0,7% dans le cadre de consultation hospitalière. En Province 53,4% dans le cadre de consultation hospitalière, 35,8% par des Ciddist et 10,8% par des médecins libéraux.

Les patients sont à 95% des hommes âgés en moyenne de 36,9 ans, 45% sont séropositifs pour le VIH (de 60% en 2000, cette proportion s'est stabilisée depuis 2003 à 42%). Parmi les cas séropositifs, 5% ont découvert leur séropositivité au moment du diagnostic de syphilis. La séropositivité pour le VIH varie selon l'orientation sexuelle : 51% des homo-bisexuels, 16% des hommes hétérosexuels et 6% des femmes hétérosexuelles sont séropositifs pour le VIH.

Excepté pour la région Ile-de-France et la région Nord, l'absence d'antériorité pour la surveillance et de dénominateur ne permet pas de conclure à une augmentation de la transmission et du nombre de cas dans les autres régions. Cependant, l'extension en 2006 de la surveillance des IST aux Ciddist situés en Province a permis de mettre en évidence l'existence d'un nombre de cas de syphilis élevé dans ces régions, affectant davantage les hétérosexuels.

Le système de surveillance axé sur les consultations hospitalières et les Ciddist donne peu de visibilité pour les cas diagnostiqués par les médecins généralistes. De plus, la syphilis n'est plus bien connue et identifiée comme maladie r surgente en France par les praticiens libéraux et son diagnostic peut être difficile. Ces raisons suggèrent que le nombre de cas de syphilis déclarés est très probablement en de   de la réalité. Il serait par conséquent nécessaire d'évaluer la pertinence d'une surveillance de la syphilis auprès d'un réseau de médecins généralistes.

Questions posées

L'étude proposée ici s'intéresse aux diagnostics de syphilis réalisés par les médecins généralistes français en s'appuyant sur le réseau Sentinelles de l'Inserm. Le réseau Sentinelles, constitué de 1270 médecins généralistes en France m ropolitaine. Les questions qui se posent sont :

- **Les médecins réalisent-ils des diagnostics de syphilis ?**
- **Songent-ils à faire le diagnostic devant une symptomatologie évocatrice ?**
- **Connaissent-ils les signes cliniques évocateurs de la syphilis ?**
- **Dans le doute font-ils appel à des spécialistes ou structures spécialisées type Ciddist ?**
- **Sont-ils au courant de la réémergence de cette maladie en France et en Europe ?**

Figure 1 Evolution du nombre de cas de syphilis et du nombre de sites participants entre 2000 et 2007, Surveillance sentinelle prospective en France.

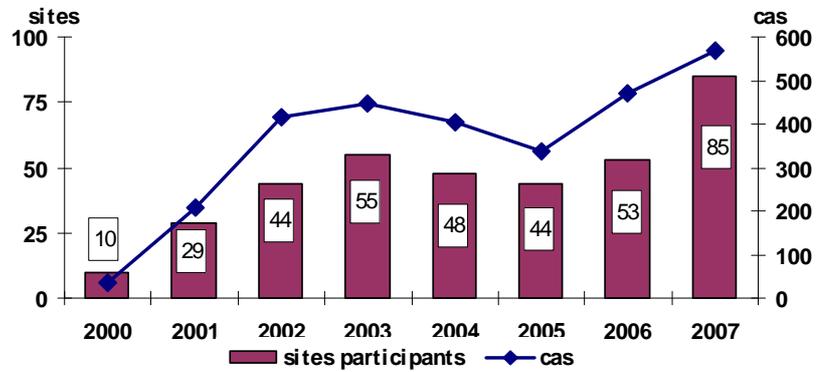


Figure 2 : Evolution du nombre de cas de syphilis entre 2000 et 2007 selon l'orientation sexuelle, Surveillance sentinelle prospective en France.

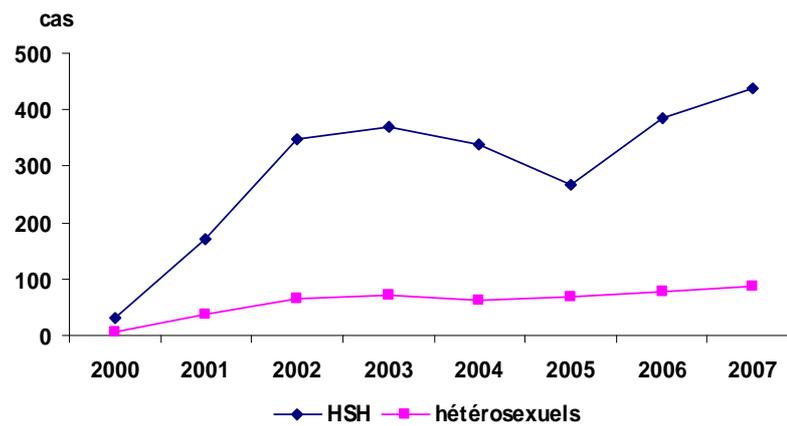
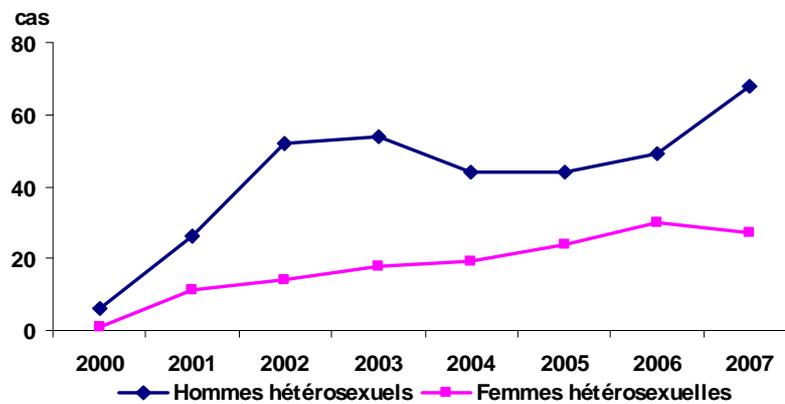


Figure 3 : Evolution du nombre de cas de syphilis entre 2000 et 2007 selon le sexe parmi les hétérosexuels, Surveillance sentinelle prospective en France.



2. Objectifs de l'enquête.

2.1 Objectif principal

- Estimer le nombre de diagnostics de syphilis réalisés par les médecins généralistes depuis le 1/1/2005
- Le nombre diagnostic tiendra compte des critères diagnostic cliniques et biologiques et du stade de la maladie.

2.2 Objectif secondaire

- Evaluer la connaissance des médecins concernant la résurgence de la syphilis en France

3. Plan expérimental et méthodologie

3.1 Type d'enquête.

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale menée auprès des MG du réseau Sentinelles de l'Inserm. Le questionnaire est organisé en trois parties :

I parties: connaissances du MG portant sur la résurgence de la syphilis en France.

II partie: déclaration du nombre des patients vu en consultation depuis le 1/1/2005 présentant une syphilis primaire, secondaire ou latente précoce de moins d'un an.

III partie: description du dernier cas de syphilis vu en consultation depuis le 1/1/2005, à l'aide d'un questionnaire organisé selon les rubriques : données sociodémographiques du patient, diagnostic clinique, examen clinique, diagnostic biologique et diagnostic final.

3.2 Sélection des médecins enquêteurs

Le réseau Sentinelles est un réseau de 1.270 MG libéraux (2 % de la totalité des MG libéraux (MGL) en France m ropolitaine) bénévoles et volontaires répartis sur le territoire m ropolitain français [19]. Ce système national de surveillance permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité des médecins généralistes libéraux. Il s'intègre aux dispositifs de surveillance mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (avis favorable de la CNIL n 471 393). Le réseau Sentinelles surveille l'incidence des urétrites masculines depuis 1984.

3.3 Déroulement de l'enquête

Les MG du réseau pourront consulter le protocole de l'étude sur le site www.sentiweb.fr. Un questionnaire électronique sera disponible pour l'ensemble des MG à partir du 24 novembre 2008. Deux relances par téléphone et/ou par courrier électronique seront effectuées auprès des médecins n'ayant pas répondu au questionnaire au cours de 6 semaines. Les MG n'ayant pas répondu seront contact s pour connaître les raisons de non participation.

3.4 Recueil des données

Le questionnaire électronique servira de masque de saisie. L'analyse de données sera réalisée à l'aide du logiciel de traitement statistique R (www.r-project.org).

4 Considérations éthiques et légales

4.1 Cadre réglementaire de l'enquête

L'enquête sera conduite selon les recommandations de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie élaborées par l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). Elle ne nécessite pas le recueil de données cliniques auprès des patients dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie ni engendre de modification de la prise en charge médicale des personnes concernées, en conséquence, elle ne s'inscrit pas dans le champ d'application de l'article L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

4.2 Obligations légales

Cette enquête entre dans le cadre des enquêtes réalisées par le réseau Sentinelles qui a obtenu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (avis n°471393, septembre 1996).

4.3 Monitoring et contrôle des données

Afin de garantir la qualité des données épidémiologiques, le réseau Sentinelles suit les normes de qualité internationales. Il est ainsi certifié ISO 9001v2000 depuis le 22 août 2006, et possède le label Health On the Net (HON). Le monitoring sera effectué par l'unité 707 de l'Inserm selon les procédures de l'unité 707.

4.4 Utilisation des résultats de l'enquête

Toutes les informations relatives au fonctionnement du réseau Sentinelles, ou les données scientifiques fournies par l'Inserm et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la propriété de l'Inserm. Le médecin enquêteur s'engage à n'utiliser ces informations que sous la conduite de l'enquête et pour aucun autre motif sauf accord préalable écrit du responsable du réseau Sentinelles. Cette enquête est réalisée dans le cadre de la convention de partenariat entre l'unité 707 de l'Inserm et l'InVS. Les résultats de l'enquête pourront faire l'objet de publications dans des journaux scientifiques ou de présentations lors de réunions scientifiques. Dans le cadre de la présente étude, toute publication sera rédigée par le réseau Sentinelles et l'InVS qui se réservent le droit de sélectionner les personnes qui seront désignées comme auteurs et en tant que tels rédigeront le document. Le rapport final sera mis en ligne, sur le site du réseau à l'adresse suivante www.sentiweb.fr et son accès sera libre de tous droits.

5 Analyse des résultats

L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées. Les variables qualitatives seront comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'applique pas. Les variables quantitatives seront comparées par le test de Student.

La représentativité des médecins participant sera évaluée en comparant leurs caractéristiques à celles de l'ensemble des médecins généralistes de France métropolitaine (sexe, âge, année d'installation, zone d'installation urbaine, rurale, mode d'exercice associé ou non, salarié ou non).

6 Calendrier de l'étude

Etape 1: 21 Novembre 2008	Mise en ligne du questionnaire sur le site Senti web pour les m�ddecins Sentinelles.
Etape 2: Mi Janvier 2009	Saisie des données des questionnaires
Etape 3: Mars 2009	Gel de la base des données
Etape 4 : 30 Juin 2009	Présentation du rapport final d'étude

Références

- [1] Farhi D. et Dupin N. Diagnostic sérologique de la syphilis Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008, vol. 135, n 5, pp. 418-425
- [2] Haute autorité de santé. Evaluation *a priori* du dépistage de la syphilis en France Recommandations en santé publique. Mai 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_-_evaluation_a_priori_du_depistage_de_la_syphilis_en_france.pdf
- [3] Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau A-L, Semaille C. Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. Octobre 2003. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/syphilis_2003/rapport_syphilis_2003.pdf
- [4] Azariah S, Perkins N, Austin P, Morris AJ. Increase in incidence of infectious syphilis in Auckland, New Zealand: results from an enhanced surveillance survey. Sex Health. 2008 Sep; 5(3):303-4.
- [5] Bozicevic I, Rode OD, Lepej SZ, Johnston LG, Stulhofer A, Dominkovic Z, Bacak V, Lukas D, Begovac J. Prevalence of Sexually Transmitted Infections Among Men Who Have Sex with Men in Zagreb, Croatia. AIDS Behav. 2008 Aug 9.
- [6] Pialoux G, Vimont S, Moulignier A, Buteux M, Abraham B, Bonnard P. Effect of HIV infection on the course of syphilis. AIDS Rev. 2008 Apr-Jun; 10(2):85-92.
- [7] Currie AE, Winter AJ, Nandwani R. The re-emergence of syphilis in Scotland. Scott Med J. 2008 May; 53(2):25-9.
- [8] Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, Blower S. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. Lancet Infect Dis. 2008 Apr; 8(4):244-53.
- [9] Dupin N. [The re-emergence of syphilis]. Presse Med 2005;9;34:545-6.
- [10] Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Gutiérrez F. [Seroprevalence of antibodies against Toxoplasma gondii, rubella virus, hepatitis B virus, HIV and Treponema pallidum in foreign pregnant women in Elche (Spain)] Med Clin (Barc). 2007 Nov 10; 129(17):677-8.
- [11] Dougan S, Evans B G, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. Sex Transm Dis. 2007 Oct; 34(10):783-90
- [12] Bouyssou A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Halioua B, Alcaraz I, et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. Bull Epidemiol Hebd 2008;5-6:39-42.
- [13] Lydi  N, Léon C. Sexualité, IST et dépistage du VIH. In: Guilbert P, Gautier A, editors. Baromètre santé 2005. Premiers résultats. Paris: INPES; 2006. p. 109-17.
- [14] Institut de veille sanitaire. Rapport Enquête Presse Gay 2004. Juin 2007 http://www.invs.sante.fr/publications/2007/epg_2004/epg_2004.pdf
- [15] Simms I, Ward H. Congenital syphilis in the United Kingdom. Sex Transm Infect 2006; 82:1.
- [16] Blondel B, Marshall B. Poor antenatal care in 20 French districts: risk factors and pregnancy outcome. J Epidemiol Community Health 1998;52:501-6.
- [17] Blondel B. Pourquoi y a-t-il encore des grossesses peu ou pas suivies en France ? Les dossiers de l'obst trique 1996 ; 241: 3-7.
- [18] Tridapalli E, Capretti MG, Sambri V, Marangoni A, Moroni A, D'Antuono A, et al. Prenatal Syphilis Infection Is A Possible Cause Of Preterm Delivery Among Immigrant Women From Eastern Europe. Sex Transm Infect 2007; 83:102-5.
- [19] Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. Stat Methods Med Res 2006; 15: 413-21.