

ETUDE GENOSYPH
(SURVEILLANCE MOLECULAIRE DE LA SYPHILIS)

Centre National de Référence de la syphilis (CNR)

Laboratoire de Dermatologie EA 1833
Hôpital Cochin – Pavillon Gustave Roussy
Etage 4, porte 405
8, rue Méchain
75014 Paris

Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Département des maladies infectieuses – Unité VIH Sida/IST
12, rue du Val d’Osne
94415 Saint-Maurice Cedex

Responsable du projet :	Nicolas DUPIN
Co-responsable du projet :	Philippe GRANGE Anne BIANCHI Nadjet BENNHADOU

Collaborateurs :	Dr. Michel JANIER (Saint-Louis) Dr. Anne GALLAY Mme ALICE BOUYSSOU MICHEL (InVS)
-------------------------	--

Comité scientifique:

Il est en cours de définition par le contact des différents intervenants.

Les participants volontaires sont recrutés dans le réseau ResIT, dans la section MST-SIDA de la SFD et l’ensemble des médecins infectiologues répartis sur l’ensemble de la France.

SOMMAIRE

	Page
1. INTRODUCTION	3
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	3
3. METHODOLOGIE	3
3.1 Population concernée	3
Lieu	3
Type d'enquête	3
Critères d'inclusion et d'exclusion	4
3.2 Information et inclusion des centres du réseau	4
3.3 La consultation médicale	4
3.4 Les prélèvements	5
3.5 Le transport	5
3.6 Le transport	5
3.7 Renouvellement des kits	5
4. DEROULEMENT DE LA SURVEILLANCE	5
4.1 Données à recueillir	5
4.2 Mode de circulation des données	5
4.3 Gestion des données	7
Enregistrement des données	7
Qualité des données	7
Analyse des données	7
Utilisation des données de surveillance	7
4.4 Considérations éthiques et légales	7
Obligations légales	7
Informations des patients et consentement éclairé	7
Protection des données personnelles	7
Calendrier	8
Financement	8
Annexe 1 : Fiche de préparation et de transport des échantillons	9
Annexe 2 : Formulaire de consentement de l'étude de l'InVS	10
Annexe 3 : Questionnaire de l'étude de l'InVS	11
Annexe 4a : Formulaire de consentement du CNR pour le centre préleveur	16
Annexe 4b : Formulaire de consentement du CNR pour le patient	18
Annexe 5 : Note d'information patient de l'étude du CNR	20
Annexe 6 : Fiche de renseignement échantillon (recto)	22
Annexe 7 : Fiche de renseignement échantillon (verso)	23

1. INTRODUCTION

La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST) provoquée par l'infection de l'organisme hôte par le spirochète *Treponema pallidum pallidum* (*T. pallidum*). Cette IST est caractérisée par 3 phases cliniques si non traitée, primaire (présence d'un chancre), secondaire (présence de lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuse), latente (précoce et tardive, sans signe clinique), et tertiaire.

La syphilis, qui était devenue une IST tout à fait marginale dans les années 1980 et 1990, a vu une recrudescence des cas observée dès les années 1999-2000 dans les DAV parisiens. Cette augmentation, sur l'ensemble de la capitale et en province, a conduit à partir de l'année 2001, à la mise en place d'un système de surveillance basé sur le volontariat. Devant les résultats préliminaires de cette enquête qui confirmait la résurgence de la syphilis, une campagne d'incitation au dépistage sur les populations cibles a été mise en place en Mai 2002 ("Alerte syphilis") grâce aux efforts conjoints de la Direction Générale de la Santé, de la DDASS, de la Mairie de Paris (DASES) et de l'InVS. Depuis, la résurgence de la syphilis a été clairement démontrée et intéresse principalement les homosexuels de sexe masculin dont plus de la moitié sont infectés par le VIH.

Sur le plan des outils diagnostics, c'est uniquement la sérologie qui est utilisée en France avec toujours le binôme « test tréponémique » (le TPHA est le plus utilisé en France, pour *Treponema pallidum* haemagglutination assay) et test « non tréponémique » (le VDRL pour Veneral diseases research laboratory).

A la création du CNR de la Syphilis en 2006, une première étude pilote identifiée comme « Etude microbiologique de la syphilis » a été mise en place et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL le 11 décembre 2006, n°1208504. Cette étude, qui a débutée avec l'aide principale de deux centres parisiens (Services de Dermatologie-Vénérologie des hôpitaux Cochin et Saint-Louis), nous a permis de 1) mettre en place un test de détection moléculaire de *T. pallidum* et de l'évaluer pour sa pertinence dans le diagnostic de la syphilis et 2) d'évaluer les trousse sérologiques commercialisée en France et utilisées par les laboratoire.

A la vue des résultats de l'expertise moléculaire, il apparaît que la détection de *T. pallidum* est la meilleure dans les écouvillons de patients suspectés de syphilis. C'est la raison pour laquelle nous élargissons la collecte des écouvillons à l'ensemble de la France associée à un prélèvement sérologique.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- 1- Suivre l'évolution épidémiologique de la syphilis en France
- 2- Récolte d'une souchothèque pour typage moléculaire
- 3- Etude des profils génétique de résistance aux anti-infectieux

3. METHODOLOGIE

3. 1- Population concernée

Lieu

Seront sollicités les centres d'information, de diagnostic et de dépistage des IST (CIDDIST), et les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) qui participent à la surveillance de la syphilis mise en place par l'InVS; la participation des centres sera basée sur le volontariat.

Type d'enquête

Il s'agit d'une surveillance épidémiologique et moléculaire sentinelle pérenne et documentée qui associera les données sociodémographique et cliniques avec les échantillons biologiques pour la constitution d'une sérothèque/souchothèque. Cette étude est couplée à l'étude « Surveillance de la Syphilis » réalisée par l'InVS.

Critères d'inclusion et d'exclusion

La participation à l'étude sera proposée, sur la base du volontariat, aux hommes et aux femmes de 18 ans et plus, présentant une syphilis ou une suspicion de syphilis. L'âge de moins de 18 ans et le refus de participer seront les seuls critères d'exclusion.

3. 2-Information et inclusion des centres du réseau

Sélection des laboratoires/cliniciens/services ?

Les centres du Réseau de surveillance de la Syphilis, par l'intermédiaire de leurs responsables, seront informés de l'étude par courrier et contactés par téléphone et/ou e-mail afin de leur préciser le protocole utilisé dans le cadre de l'étude mise en place par le CNR Syphilis sur la période 2011-2016.

Dans cette étude, uniquement les sérums et les écouvillons seront récoltés par les centres volontaires. Les échantillons seront préparés, congelés et conservés sur place à -20°C sur une périodicité de 4 à 6 mois environ afin de minimiser les coûts du transport.

Dotation pour chaque centre

Chaque centre qui acceptera de participer à l'étude recevra en première dotation :

- un lot de 10 à 20 kits renouvelables
 - la fiche explicative de préparation, de stockage et de transport des échantillons (Annexe 1).
- Cette procédure sera également éditée au recto sur la fiche de renseignement de l'échantillon (Annexe 6).

Chaque kit contient :

- 2 tubes secs de prélèvement de 10 ml pré-identifiés (numéro d'anonymat du CNR)
- 2 tubes plastiques stériles bouchon rouge pré-identifiés pour aliquoter le sérum
- un écouvillon coton sec dans son étuis pré-identifié (numéro d'anonymat du CNR)
- un jeu d'étiquettes auto-collantes pré-identifiées (numéro d'anonymat du CNR)
- les documents suivants :
 - * le formulaire de consentement pour l'étude de l'InVS (Annexe 2).
 - * le questionnaire de l'étude de l'InVS (Annexe 3).
 - * le formulaire de consentement propre au recueil des prélèvements pour le CNR Syphilis (exemplaire centre préleveur et patient, Annexes 4a et 4b).
 - * la note d'information destinée aux participants (Annexe 5).
 - * la fiche de renseignement du prélèvement, pré-identifiée (numéro d'anonymat du CNR) destinée au CNR Syphilis (Annexe 6 verso). Cette fiche permettra le recoupement des informations entre le prélèvement reçu par le CNR Syphilis et le questionnaire clinique envoyé à l'InVS et de répertorier le site de prélèvement de l'écouvillon.

3.3- La consultation médicale

En cas de suspicion de syphilis clinique le médecin :

- informe le patient de l'étude et lui remet la note d'information concernant cette étude (Annexe 5).
- lui propose d'accepter de participer à cette étude et lui fait signer les 2 consentements avant toute inclusion, celui de l'InVS (Annexe 2) et ceux du CNR syphilis (Annexe 4a et 4b). Les annexes 2 et 4a seront conservées dans le dossier du patient, l'annexe 4b, qui a seule le numéro d'anonymat du CNR, est remise au patient.
- remplit le questionnaire de l'InVS pré-identifié par le numéro d'anonymat du CNR (Annexe 3) qu'il acheminera par la voie habituelle à l'InVS.
- remplit la fiche de renseignement du prélèvement qui accompagne le kit (Annexe 6, verso). Cette fiche restera toujours dans la pochette du kit et sera envoyée avec les prélèvements au CNR Syphilis.
- réalise ou fait réaliser, les prélèvements cutanés et sanguins destinés à l'étude, en utilisant le matériel du kit.

3.4-Les prélèvements

- Ecouvillonnage de la lésion si elle est présente. Si le médecin juge opportun d'écouvillonner d'autres lésions, il utilisera ses propres écouvillons mais prendra soin d'indiquer le site de prélèvement et de coller le numéro d'anonymat du CNR correspondant sur l'étuis.

- Deux tubes sec de 10 ml chacun de sang périphérique. Les échantillons seront envoyés au laboratoire d'analyse médicale travaillant habituellement avec le centre qui procèdera à la récolte du sérum après centrifugation à 2500 rpm pendant 10 min à température ambiante. Le sérum sera aliquoté, en proportion égales, dans deux tubes de 5 ml pré-identifiés fournis dans le kit.

- Les aliquots de sérum, l'écouvillon(s) dans son étuis, ainsi que la fiche de renseignement seront placés dans la pochette du kit qui sera scellée. Le tout sera congelé à -20°C.

3.5- Le transport

L'ensemble des échantillons prélevés sont conservés par le centre préleveur jusqu'à épuisement du nombre de kits. Le centre préleveur contactera alors le CNR syphilis qui mandatera un transporteur pour la récupération des échantillons.

3.6- Renouvellement des kits

Avant épuisement total des kits, le centre préleveur préviendra le CNR syphilis (le Dr. Philippe Grange au 0144-412-560 ou philippe.grange@cch.aphp.fr; le Dr. Anne BIANCHI au 0148-484-474 ou abianchi@cg93.fr, le Pr. Nicolas DUPIN au 0158-411-849 ou nicolas.dupin@cch.aphp.fr) pour qu'il lui envoie un nouveau lot. Un ajustement de la fréquence et de la quantité de kits sera décidée en fonction de chaque centre.

4. Déroulement de la surveillance

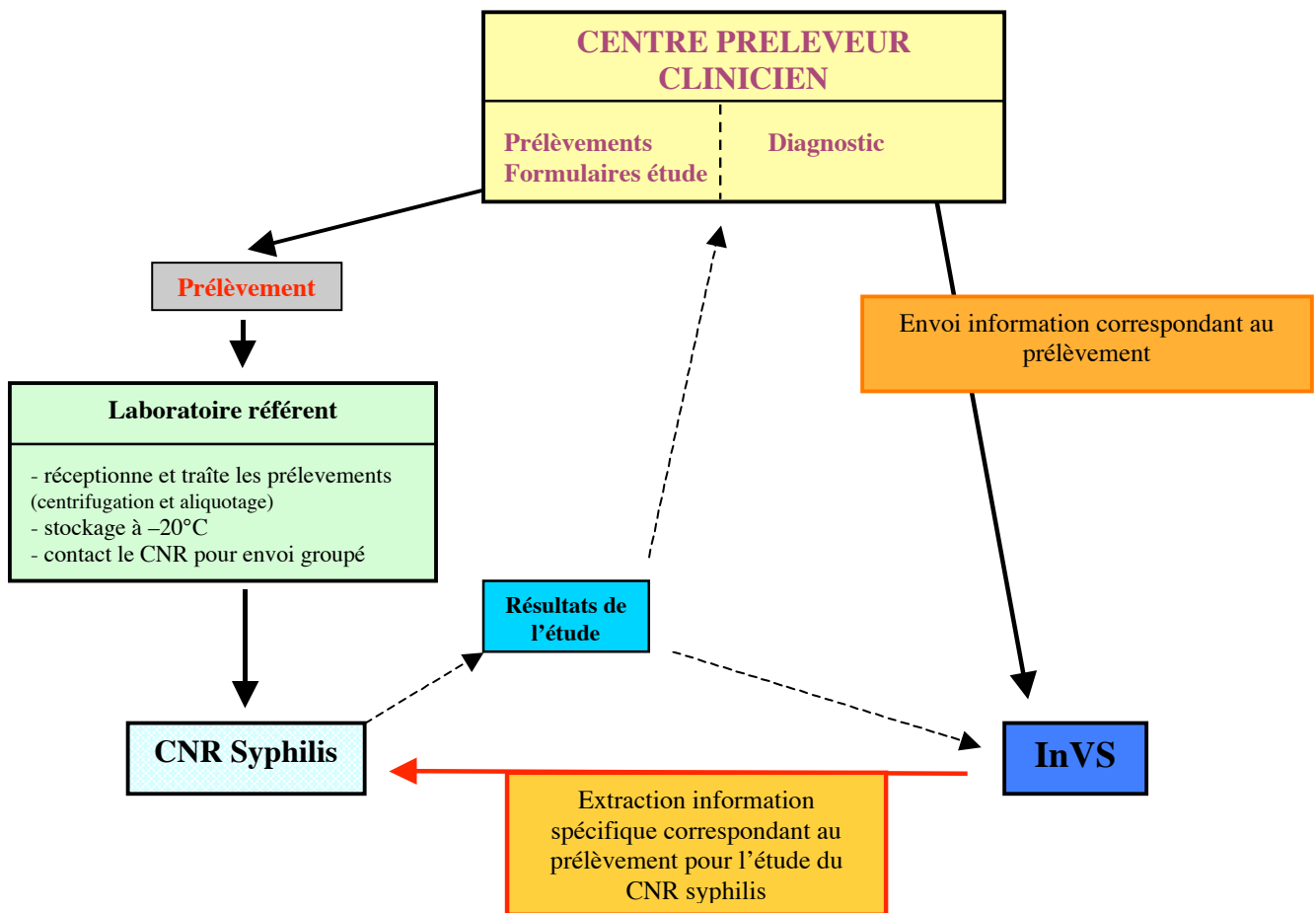
4.1-Données à recueillir

Il s'agit de collecter, via des centres préleveurs répartis sur l'ensemble de la France, des prélèvements cutanés (écouvillons) et sanguins (sérum) de femmes et d'hommes suspectés de syphilis.

Le CNR fournira à chaque centre, par voie de courrier, les kits nécessaires pour la récupération, la préparation, et l'envoi des échantillons.

4.2-Mode de circulation des données

Les prélèvements et les informations leur correspondant seront recueillies de manière anonyme. Le centre préleveur volontaire récoltera les échantillons qu'il stockera et fera parvenir au CNR Syphilis sur la base d'une périodicité de 4 à 6 mois environ. Les informations cliniques correspondantes seront envoyées à l'InVS (Voir schéma ci-dessous).



Le lien entre les prélèvements reçus par le CNR Syphilis et les informations envoyées à l'InVS sera réalisé par la présence du numéro d'identification propre au CNR (numéro CNR). Ce numéro sera apposé sur les tubes de prélèvements et sur la fiche de collecte des informations de l'InVS. L'InVS réalisera la saisie des informations et du numéro CNR correspondant. En revanche, le nom et les coordonnées des médecins ne seront pas saisis, mais seront enregistrés sous la forme d'un numéro de code relatif au centre préleveur, composé de 3 chiffres (001 = Cochin Paris, 002 = laboratoire départemental 93, 003 = Saint-Louis Paris, ... etc).

Les informations cliniques, correspondant à chaque prélèvement, seront celles qui seront collectées dans le cadre du système de *Surveillance de la Syphilis* mise en place par l'InVS (Annexes 1 et 2) (autorisation n°902057 de la CNIL du 13 mai 2002). Il n'y aura pas de table de correspondance où que ce soit entre le numéro CNR et le patient. Le numéro CNR, présent sur le questionnaire de l'InVS, sera utilisé pour faire une extraction des données socio-démographiques du patient (âge, sexe, département de résidence, pays de naissance, pays de séjour dans les 10 dernières années, orientation

sexuelle), les antécédents de syphilis et de sérologie VIH (traitement et date), partenaire ayant une syphilis, traitement antibiotique dans les trois derniers mois, les signes cliniques et site avec date d'apparition des lésions cutanées, les résultats et dates du fond noir et des sérologies syphilis, le diagnostic final, le résultat de la sérologie VIH faite le jour de la consultation.

Le sexe et l'âge présent sur la fiche de renseignements du CNR Syphilis (Annexe 6 verso) seront utilisés pour vérifier la concordance. Une autorisation sera demandée à la CNIL pour que l'InVS puisse réaliser cette extraction de son fichier à destination du CNR. Le numéro CNR sera apposé sur la feuille de consentement du patient propre à l'étude (Annexe 3a) qui restera en possession du patient. Il permettra au patient de pouvoir retirer sa participation à l'étude à tout moment et au CNR Syphilis de détruire l'ensemble du matériel le concernant (prélèvement et informations).

Le CNR syphilis se chargera d'établir la liste des prélèvements reçus et réalisera la collecte des informations auprès de l'InVS à l'aide du numéro CNR. Le biologiste rentrera les données de la fiche de renseignement du prélèvement dans le Tableau des caractéristiques des échantillons ainsi que les résultats biologiques sur un fichier informatique Excel dans un ordinateur Apple G4 comportant un code d'accès. Ces données ne seront transmises qu'aux membres du CNR Syphilis et à l'InVS.

Le recueil des prélèvements et des informations correspondantes sera réalisé dans un but de surveillance épidémiologique sur toute la France, pendant toute la période où le CNR exercera ses fonctions. Il se fera de manière anonyme par la mise en place d'un numéro d'identification propre au CNR Syphilis qui sera apposé sur les tubes de prélèvements et sur la fiche de renseignements. Les informations demandées par le CNR Syphilis dans le cadre de cette étude porteront sur : l'âge, le sexe, enceinte ou pas, le pays de naissance, le pays de séjour dans les dix dernières années, le département de résidence et des données de santé et de comportements. Ces informations seront nécessaires pour :

- éliminer les cas de trépanomatose non vénériennes (pays de naissance, pays de séjour) dans l'expertise des trousseaux sérologiques ainsi que la mise en place du test moléculaire.
- réaliser des études de corrélation entre les cas de syphilis et un statut sérologique particulier dans une population déterminée, dans le cadre du suivi de la syphilis.
- suivre géographiquement la progression de l'infection.

4.3-Gestion des données

Enregistrement des données

Les données recueillies à partir des différents formulaires seront saisies sur le logiciel EXCEL

Qualité des données

Le CNR réalisera, pour chaque patient dont le prélèvement aura été analysé, le couplage entre les données biologiques et cliniques.

Analyse des données

Elle se fera semestriellement par le CNR à l'aide du logiciel EXCEL et envoyée annuellement à l'InVS. Les résultats principaux concerneront :

- le nombre de cas diagnostiqué par centre
- l'analyse des données cliniques
- l'analyse des pratiques sexuelles à l'origine de la contamination
- les tendances évolutives temporelles
- détection de *T. pallidum* par nPCR et poursuite de l'analyse épidémiologique en fonction du site de prélèvement
- typage des souches de *T. pallidum*
- profil génétique de résistance aux anti-infectieux

Utilisation des données de surveillance

Les résultats de l'étude seront donnés à titre expérimental et de manière globale aux médecins des centres participants sans qu'ils ne modifient en rien la prise en charge initiale du patient. Du fait du recueil de manière complètement anonyme des prélèvements et des informations leurs correspondant, il ne sera jamais possible de proposer au patient un résultat le concernant.

L'analyse des données anonymisées donnera lieu à des rapports annuels de surveillance, à des publications d'articles dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire et/ou dans des revues internationales. Le cas échéant elle donnera lieu à des présentations lors de congrès scientifiques.

Les auteurs seront les membres du comité scientifique et les cliniciens participant à cette surveillance.

4.4-Considérations éthiques et légales

Obligations légales

Le protocole sera soumis pour autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Information des patients et consentement éclairé

Le patient sera informé de cette étude par le clinicien qui lui remettra une note d'information et lui proposera de participer à cette étude en lui faisant signer son consentement éclairé dont le patient gardera une copie. Le patient sera le seul à pouvoir réaliser le lien entre son nom et le numéro d'anonymat. A tout moment le patient pourra se retirer de l'étude en contactant le CNR syphilis dont les coordonnées, une personne de contact, seront clairement indiquées sur sa fiche de consentement.

Protection des données personnelles

La procédure d'anonymisation mise en place évite la constitution de dossiers nominatifs de quelque nature que ce soit.

Calendrier

Un délai de 6 mois sera prévu pour la mise en place effective du réseau avec prise de contact avec les cliniciens, information sur le déroulement de la surveillance et la mise à disposition des différents formulaires et kits pour la récolte des échantillons.

Financement

Le projet de surveillance de la syphilis en France est financé par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) dans le cadre d'une convention passée avec le CNR de la Syphilis situé au sein de l'AP-HP et de l'Université Paris Descartes.

ANNEXE 1

CNR Syphilis

FICHE DE PREPARATION ET DE TRANSPORT DES ECHANTILLONS

PREPARATION ET STOCKAGE DES ECHANTILLONS

- Le sérum :
- les 2 tubes secs sont centrifugés à 2500 rpm pendant 10 min à température ambiante.
 - le sérum est récupéré et réparti dans les 2 tubes 5 ml stériles à bouchon rouge pré-identifiés
 - le tubes de sérum sont conservés à -20°C
- L'écouvillon :
- l'écouvillon obtenu après grattage de la (ou des) lésion(s) est replacé dans son étui et conservé à -20°C .

ENVOI DES ECHANTILLONS

L'envoi des échantillons (sérum et écouvillon) s'effectue de manière groupée quand les kits sont épuisés

Pour cela, contacter le Dr. Philippe Grange au 0144-412-560 et/ou philippe.grange@cch.aphp.fr

Un transporteur sera mandaté par le CNR syphilis pour leur acheminement

ANNEXE 2 (étude InVS)

Surveillance des infections sexuellement transmissibles

Formulaire de consentement et d'information

Consentement de participation à la surveillance des infections sexuellement transmissibles de (nom, prénom)

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes, l'Institut de Veille Sanitaire, 12 rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice cedex, est chargé de surveiller l'état de santé de la population afin de guider la politique de prévention et de mettre en œuvre des actions de santé publique.

Mon médecin participe à la surveillance des infections sexuellement transmissibles. Des informations me concernant seront recueillies et communiquées de façon anonyme à l'Institut de Veille Sanitaire.

Ces informations permettent de suivre l'évolution des infections sexuellement transmissibles afin d'aider à l'élaboration d'une politique adaptée de lutte contre ces infections.

Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

Par le présent consentement,

J'accepte que les informations de la fiche de surveillance des infections sexuellement transmissibles soient communiquées au médecin responsable de la surveillance des infections sexuellement transmissibles à l'InVS.

La fiche de surveillance des infections sexuellement transmissibles ne comporte aucune indication sur mon identité et celle-ci reste inconnue du médecin responsable de la surveillance des infections sexuellement transmissibles.

Je n'autorise la consultation de la fiche de surveillance des infections sexuellement transmissibles que par le médecin responsable de la surveillance des infections sexuellement transmissibles à l'InVS.

J'ai noté que conformément aux dispositions de la loi Informatique et Libertés du 06/01/1978, j'ai le droit, par l'intermédiaire de mon médecin, d'accéder, de rectifier et de m'opposer au traitement automatisé de l'information me concernant dans un délai d'un an après la date de consultation initiale.

J'accepte de participer dans les conditions précisées ci-dessus.

Fait à, le |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Signature précédée de la mention « lu et approuvé »

ANNEXE 3
(études groupées InVS-CNR)



Surveiller, alerter,

"Investigation d'un cas de syphilis"

(Institut de Veille Sanitaire)

&

"GENOSYPH"

(CNR Syphilis)

- L'objectif est de recueillir des informations pour décrire les caractéristiques épidémiologiques des cas à l'aide d'une **fiche clinique** complétée par le clinicien et d'un **auto-questionnaire** proposé au patient et en cas d'accord, rempli par lui-même.
- La **définition de cas** est décrite à la dernière page.
- Le clinicien choisit un **numéro d'ordre** (composé de chiffres, lettres....) pour chaque cas et remplit les différents items de la fiche clinique. Seul le clinicien peut identifier un patient à l'aide du numéro d'ordre.
- Le clinicien **propose** l'auto-questionnaire au patient qui est libre d'accepter ou de refuser. Cet auto-questionnaire est **volontaire et anonyme**. Si le patient accepte, il met l'auto-questionnaire complété dans une enveloppe, ferme cette enveloppe et la remet au clinicien qui inscrit, sur l'enveloppe cachetée, le numéro d'ordre figurant sur la fiche clinique.
- Le clinicien envoie la fiche clinique et l'enveloppe contenant l'auto-questionnaire à :

Institut de Veille Sanitaire
DMI – unité VIH-IST
12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice cedex
Tél. : 01 41 79 67 38
Fax : 01 41 79 67 66

N o m d u
DAV/Hôpital/Cabinet :

Adresse :

Nom du médecin déclarant :

ETIQUETTE CNR

Date de la consultation initiale ___ / ___ / _____

Numéro d'ordre du cas :
.....

A. Données socio-démographiques du patient

Age |__|__| Sexe Masculin Féminin Département résidence :
.....

Pays de naissance : Pays de séjour dans les 10 dernières années
:.....

Orientation sexuelle : Hétérosexuelle Homosexuelle Bisexuelle

B. Antécédents d'infections sexuellement transmissibles (vie entière) Cocher cette case si sans antécédent

	Date de la dernière IST		Date de la dernière IST
<input type="checkbox"/> Syphilis	<input type="checkbox"/> Chlamydiae
<input type="checkbox"/> Gonococcie	<input type="checkbox"/> LGV
<input type="checkbox"/> Hépatite B	<input type="checkbox"/> Mycoplasme genitalium
<input type="checkbox"/> Herpès	<input type="checkbox"/> Trichomonas
<input type="checkbox"/> Hépatite A	<input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> HPV	
		<input type="checkbox"/> Non renseigné	

Antécédent de sérologie VIH (n'inclut pas celle faite le jour de la consultation) :

Positive **Date** de la 1^{ère} sérologie VIH positive |__|__| / |__|__|__|__| (mois / année)

Un **traitement** antirétroviral est-il en cours actuellement ? Oui Non Ne sait pas

La dernière **charge virale** était-elle indétectable ? Oui Non Ne sait pas

Négative **Date** de la dernière sérologie VIH (avant cette consultation) |__|__| / |__|__|__|__|
(mois / année)

Pas d'antécédent de sérologie VIH

Non renseigné

C. Motif de la consultation initiale

- Signe(s) évocateur(s) d'une IST
 - Dépistage car partenaire avec IST
 - Autre(s)
-

D. Clinique et biologie

Partenaire d'un cas de syphilis Oui n° du cas Non Ne sait pas

Présence de signe(s) clinique(s) : Oui Non

⇒ Si oui,

Ulcération de type chancre syphilitique

Site Date d'apparition |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Eruption

Site Date d'apparition |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Adénopathies

Autre(s) signe(s) :

.....

.....

.....

Fond noir : Oui Non

⇒ Si oui, **Résultat** positif négatif **Date** |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Sérologies :

• **Syphilis** Résultat positif négatif Date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

TPHA (positif/négatif) : VDRL (titre) : FTA (titre) :

A u t r e (s) s é r o l o g i e (s) syphilitique(s) :

Sérologies syphilitiques réalisées avant (dates, titres)

.....

Sérologies syphilitiques réalisées après (dates, titres)

.....

• **VIH** faite le jour de la consultation Résultat positif négatif Date |_|_|/|_|_|_|_|

non faite

Définition d'un cas de syphilis récente

La syphilis récente inclut la syphilis **primaire, secondaire et latente précoce**

Syphilis primaire

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

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

Cas probable = une ou plusieurs ulcérations de type syphilitique (chancre) et un test sérologique positif (VDRL ou RPR ; FTA-abs ou TPHA).

Cas certain = une ou plusieurs ulcérations de type syphilitique (chancre) et mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

Syphilis secondaire

Clinique : lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies. Le chancre peut être présent.

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

Cas probable = lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies. Le chancre peut être présent. Et une sérologie non tréponémique (VDRL ou RPR) positive associée à une sérologie tréponémique (FTA-abs ou TPHA) positive.

Cas certain = lésions cutanéomuqueuses localisées ou diffuses souvent associées à des adénopathies. Le chancre peut être présent. Et mise en évidence de *Treponema pallidum* dans des prélèvements par un examen au microscope à fond noir, par immunofluorescence directe ou méthodes équivalentes.

Syphilis latente précoce

Définition de la syphilis latente

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

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

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

Définition de la syphilis latente précoce

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

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

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

ANNEXE 4a (étude CNR)

CNR Syphilis

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

(Exemplaire à conserver par le centre préleveur)

Conformément aux lois bioéthiques du 29 juillet 1994, il vous est demandé votre accord écrit. Cet accord est là pour attester votre libre participation après information (« consentement éclairé »), il ne change en rien la responsabilité du biologiste qui effectuera le prélèvement, celle du médecin référent pour l'enquête et celle du responsable de l'étude : le Centre National de Référence de la Syphilis.

Cadre à remplir par la personne

Formulaire de consentement de M, Mme, Melle (nom, prénom)
demeurant à

Cadre à remplir par le médecin

Le Docteur (nom du médecin, prénom, adresse, téléphone)
.....

m'a proposé de participer à l'étude **GENOSYPH** mise en place par le Centre National de Référence de la Syphilis (CNR Syphilis) dans le cadre de la **Surveillance de la Syphilis** organisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVs).

Le médecin m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela ne changera pas nos relations pour la poursuite de la consultation.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai bien compris les informations suivantes qui m'ont été données par écrit et oralement :

- 1) De constituer une tissuthèque (cellulothèque et sérothèque) à partir de mes prélèvements.
- 2) De mettre en place un sous-typage des souches bactériennes responsables de la syphilis
- 3) De pouvoir engager des programmes de recherches spécifiques de la syphilis à partir de la tissuthèque.
- 4) Une prise de sang sera réalisée ainsi qu'un écouvillonnage des lésions présentes à la surface de mon corps si mon médecin référant le juge nécessaire.
- 5) La participation à cette étude ne changera en rien ma prise en charge par mon médecin référent. Les résultats obtenus à la suite de cette étude seront transmis globalement et jamais à titre individuel à mon médecin référent.
- 6) Les contraintes sont : la réalisation d'au maximum 1 prise de sang, le prélèvement sur les lésions à la surface de la peau et la réponse à un questionnaire. Il n'existe pas de risque spécifique à l'étude. Ma durée de participation à l'étude est estimée au maximum à 1 heure.

Cette recherche a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL le 11 décembre 2006, n°1208504.

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 modifiée le 25 juillet 1994 (livre II bis du code de la Santé Publique) le **promoteur de cette recherche** : le CNR Syphilis, Laboratoire Départemental de la Seine Saint-Denis, 41 avenue de Verdun, 93140 Bondy a souscrit un contrat de Responsabilité Civile sous le numéro 21 82 124 104 auprès de la Société d'Assurance AXA.

J'accepte que les données anonymes me concernant, recueillies à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de l'étude. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi «Informatique et Liberté» (loi du 6 janvier 1978, modifiée le 1^{er} juillet 1994 – article 40-4) s'exerce à tout moment auprès des responsables de la recherche. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exercerai ce droit soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de l'étude et éventuellement par des représentants des autorités administratives de santé, tous soumis au secret professionnel (article 40-3 de la même loi).

Sur simple demande de ma part, je pourrai avoir accès aux résultats globaux de l'étude.

J'accepte qu'une partie des prélèvements biologiques soit conservée pour des analyses ultérieures dans un but de recherche. Les prélèvements biologiques utilisés pour ces analyses seront strictement anonymes et ne comporteront pas d'informations permettant de m'identifier. Ainsi, aucun résultat d'analyse concernant ces prélèvements ne pourra m'être communiqué.

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions décrites ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette étude et cela quelles que soient mes raisons et sans en supporter aucune conséquence. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur.

Mon consentement ne décharge en rien les investigateurs et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je garde un exemplaire de la feuille d'information avec mon numéro d'anonymat du CNR Syphilis.
Je suis la seule personne pouvant faire la relation entre mon identité et mon numéro

Je, soussigné Dr. (nom du médecin)

.....

Certifie que M

.....

A donné ce jour son consentement informé,
libre et révocable à l'étude nommée ci-dessus.

Signature :

Fait à le

(nom, prénom de la personne donnant le
consentement)

.....

Signature :

ANNEXE 4b (étude CNR)

CNR Syphilis

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

(Exemplaire à conserver par le patient)

Conformément aux lois bioéthiques du 29 juillet 1994, il vous est demandé votre accord écrit. Cet accord est là pour attester votre libre participation après information (« consentement éclairé »), il ne change en rien la responsabilité du biologiste qui effectuera le prélèvement, celle du médecin référant pour l'enquête et celle du responsable de l'étude : le Centre National de Référence de la Syphilis.



Cadre à remplir par la personne

Formulaire de consentement de M, Mme, Melle (nom, prénom)
demeurant à

Cadre à remplir par le médecin

Le Docteur (nom du médecin, prénom, adresse, téléphone)
.....

m'a proposé de participer à l'étude **GENOSYPH** mise en place par le Centre National de Référence de la Syphilis (CNR Syphilis) dans le cadre de la **Surveillance de la Syphilis** organisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVs).

Le médecin m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela ne changera pas nos relations pour la poursuite de la consultation.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai bien compris les informations suivantes qui m'ont été données par écrit et oralement :

- 7) De constituer une tissuthèque (cellulothèque et sérothèque) à partir de mes prélèvements.
- 8) De mettre en place un sous-typage des souches bactériennes responsables de la syphilis
- 9) De pouvoir engager des programmes de recherches spécifiques de la syphilis à partir de la tissuthèque.
- 10) Une prise de sang sera réalisée ainsi qu'un écouvillonnage des lésions présentes à la surface de mon corps si mon médecin référant le juge nécessaire.
- 11) La participation à cette étude ne changera en rien ma prise en charge par mon médecin référent. Les résultats obtenus à la suite de cette étude seront transmis globalement et jamais à titre individuel à mon médecin référent.
- 12) Les contraintes sont : la réalisation d'au maximum 1 prise de sang, le prélèvement sur les lésions à la surface de la peau et la réponse à un questionnaire. Il n'existe pas de risque spécifique à l'étude. Ma durée de participation à l'étude est estimée au maximum à 1 heure.

Cette recherche a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL le 11 décembre 2006, n°1208504.

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 modifiée le 25 juillet 1994 (livre II bis du code de la Santé Publique) le **promoteur de cette recherche** : le CNR Syphilis, Laboratoire Départemental de la Seine Saint-Denis, 41 avenue de Verdun, 93140 Bondy a souscrit un contrat de Responsabilité Civile sous le numéro 21 82 124 104 auprès de la Société d'Assurance AXA.

J'accepte que les données anonymes me concernant, recueillies à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de l'étude. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi «Informatique et Liberté» (loi du 6 janvier 1978, modifiée le 1^{er} juillet 1994 – article 40-4) s'exerce à tout moment auprès des responsables de la recherche. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exercerai ce droit soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de l'étude et éventuellement par des représentants des autorités administratives de santé, tous soumis au secret professionnel (article 40-3 de la même loi).

Sur simple demande de ma part, je pourrai avoir accès aux résultats globaux de l'étude.

J'accepte qu'une partie des prélèvements biologiques soit conservée pour des analyses ultérieures dans un but de recherche. Les prélèvements biologiques utilisés pour ces analyses seront strictement anonymes et ne comporteront pas d'informations permettant de m'identifier. Ainsi, aucun résultat d'analyse concernant ces prélèvements ne pourra m'être communiqué.

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions décrites ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette étude et cela quelles que soient mes raisons et sans en supporter aucune conséquence. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur.

Mon consentement ne décharge en rien les investigateurs et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je garde un exemplaire de la feuille d'information avec mon numéro d'anonymat du CNR Syphilis.

Je suis la seule personne pouvant faire la relation entre mon identité et mon numéro

Je, soussigné Dr. (nom du médecin)

.....

Certifie que M

.....

A donné ce jour son consentement informé,
libre et révocable à l'étude nommée ci-dessus.

Signature :

Fait à le

(nom, prénom de la personne donnant le

consentement)

.....

Signature :

ANNEXE 5 (étude CNR)

CNR Syphilis

ETUDE GENOSYPH

Note d'information destinée aux participants

Madame, Monsieur,

Une étude pour la mise en place d'une souchothèque de référence ainsi que le sous-typage des bactéries responsables de la syphilis est organisée par le Centre National de Référence de la Syphilis et l'Institut de Veille Sanitaire.

Nous vous proposons de participer à cette étude. Les données de cette étude seront traitées de manière anonyme.

Objectifs de cette étude

Il s'agit :

- De constituer une tissuthèque (cellulothèque et sérothèque) à partir de mes prélèvements.
- De mettre en place un sous-typage des souches bactériennes responsables de la syphilis
- De pouvoir engager des programmes de recherches spécifiques de la syphilis à partir de la tissuthèque.

Cette étude nous permettra de suivre et de surveiller l'évolution de la syphilis à ses différents stades au sein de la population sur l'ensemble du territoire français.

Méthodologie et durée de l'étude

Cette étude concerne des personnes âgées de 18 ans et plus, provenant de l'ensemble du territoire métropolitain et se déroulera entre 2011 et 2016.

A l'occasion de l'examen de santé réalisé lors de la consultation et pour les besoins de l'étude, un prélèvement sanguin de 25 millilitres environ (2 tubes sans anticoagulant pour récupérer le sérum) sera réalisé en plus des prélèvements habituels. Egalement, si le médecin le juge nécessaire, un prélèvement par écouvillon sera réalisé au niveau de la (ou des) lésion(s) cutanée(s) pouvant apparaître (mais pas toujours) lors de la syphilis. Une partie du sérum recueilli sera utilisée pour détecter les anticorps anti-tréponèmes pâles et ainsi permettre de comparer la sensibilité des différentes trousse(s) sérologiques utilisées à ce jour en France en analyse de routine. Le sérum restant sera conservé (sérothèque) pour une possible utilisation ultérieure dans un projet de recherche. L'écouvillon sera quand à lui exprimé dans une solution saline afin de récupérer les tréponèmes pâles. Cette suspension bactérienne sera conservée (sousothèque) et servira également à la mise au point et au sous-typage. En effet, il apparaît important de pouvoir identifier précisément les différentes souches de tréponèmes pâles qui peuvent infecter une population. Compte tenu de la nature expérimentale et de la durée de l'étude, aucun résultat à titre individuel ne sera transmis au patient, qui ne verra donc pas sa prise en charge initiale modifiée d'aucune manière.

De plus, dans le cadre de la *Surveillance de la Syphilis* organisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), une infirmière ou un médecin vous interrogera à l'aide d'un questionnaire, durant environ 10 minutes, sur des données d'ordre socio-démographique, et cliniques. Ce questionnaire, pour lequel vous avez donné votre accord, a été élaboré par l'InVS et fait partie du dossier Surveillance de la Syphilis.

Les prélèvements seront envoyés au CNR Syphilis et les questionnaires à l'InVS dans le strict respect du secret médical afin de réaliser les travaux de l'étude et des travaux statistiques anonymes sur les bases de données constituées à cet effet. Seules les données recueillies par l'InVS et concernant l'étude GENOSYPH de la syphilis seront transmises anonymement au CNR Syphilis.

Conformément à la loi du 20 décembre 1988 modifiée (Livre II bis du Code de Santé Publique) le CNR syphilis promoteur de l'étude a souscrit une assurance de responsabilité civile.

Bénéfices

Le fait de participer à cette étude vous permet de contribuer à augmenter la connaissance nationale en ce qui concerne les tests pratiqués pour le dépistage de la syphilis qui est un problème de santé publique en France.

Cette étude ne présente pas en soi de bénéfice individuel direct pour les personnes qui y participent et de ce fait j'accepte d'être inscrit sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches sans bénéfice individuel direct. Je ne pourrai pas participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct pendant une durée de 1 semaine.

Avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués. J'ai bien noté que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à, ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas.

Risques et contraintes

Le fait de participer à cette étude ne vous fait courir aucun risque de quelque nature, ni effets secondaires. La seule contrainte est l'addition sur la prescription initiale, de 2 tubes de sang à prélever.

Aucune précaution particulière n'est à prendre.

Votre temps de participation à l'enquête est estimé au maximum à 1 heure.

Refus de participation

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin référent de l'étude :

Pr. Nicolas DUPIN, Centre National de Référence de la Syphilis, Service de Dermatologie, 89 rue d'Assas, 75006 Paris. Tél : 01 58 41 18 49

Vous avez le droit de refuser de participer à cette étude ou bien de retirer votre consentement à tout moment de l'étude sans encourir aucune responsabilité ni atteinte à la qualité de la prise en charge pour votre examen de santé.

Un refus de participation ou une sortie en cours d'étude n'entraîne aucune conséquence pour vous. En particulier, vous continuez à pouvoir bénéficier de l'examen de santé.

Le fait de retirer votre consentement devra faire l'objet d'une demande écrite auprès du médecin référent pour l'étude, le Pr. Nicolas DUPIN, en précisant bien votre numéro CNR d'anonymat qui aura été apposé sur votre fiche de consentement.

Cette demande sera suivie de la destruction de votre sérum, des cellules sanguines et des données informatisées vous concernant.

Confidentialité et accès aux données

Vous avez la possibilité de poser toutes questions relatives à l'étude. Vous serez informé de toute information nouvelle survenant en cours d'étude et pouvant éventuellement modifier votre décision de participation par voie d'affichage dans votre centre de soins.

Vous avez un droit d'accès et de rectification des informations recueillies. Ce droit s'exerce auprès du médecin référent pour l'étude. Le protocole de la présente étude est de nature à garantir la plus stricte confidentialité, le respect du secret médical et l'anonymisation des informations le concernant.

Ces informations et les résultats des tests, y compris ceux réalisés ultérieurement, feront l'objet d'un traitement informatisé non nominatif anonymisé. La constitution des banques de sérum et cellules sanguines sera également réalisée de manière anonyme et des tests ultérieurs de recherche en santé Publique pourront être effectués. Du fait de l'anonymisation, vous ne pourrez pas avoir connaissance des résultats de ces tests.

Cette étude ne fait pas l'objet d'une indemnisation des volontaires qui acceptent d'y participer.

ANNEXE 6 (étude CNR) recto

CNR Syphilis



CNR Syphilis

Laboratoire Départemental de Seine-Saint-Denis
Conseil Général de Seine - Saint-Denis
41, Avenue de Verdun
93140 Bondy

Dr. Anne BIANCHI

Tel. 0148-481-634
Fax. 0148-507-462
e-mail. abianchi@cg93.fr

Laboratoire Associé

Service de Dermatologie – Vénérologie
Hôpital Cochin – Bâtiment Gustave Roussy
8, rue Méchain – 4^{ème} étage, Pièce 405
75014 Paris

Pr. Nicolas DUPIN / Dr. Philippe GRANGE

Tel. 0158-411-849 / 0144-412-560
Fax. 0144-412-546
e-mail. nicolas.dupin@cch.aphp.fr
philippe.grange@cch.aphp.fr

Dans le cadre de la Surveillance de la syphilis MERCI DE PARTICIPER A NOTRE **ETUDE GENOSYPH**

DEVANT TOUTE SYPHILIS et/ou SUSPICION DE SYPHILIS

Merci de remplir le questionnaire de l'InVS et de répondre au questionnaire au verso.

Pour les prélèvements utiliser le Kit ci-joint

PREPARATION ET STOCKAGE DES ECHANTILLONS

Le sérum : - centrifugation des 2 tubes secs à 2500 rpm – 10 min, température ambiante.
- aliquot dans les 2 tubes 5 ml stériles pré-identifiés
- stockage à –20°C

L'écouvillon : - stocké directement à –20°C dans son étui

ENVOI DES ECHANTILLONS

Il s'effectue de manière groupée quand les kits fournis sont épuisés

Contactez le Dr. Philippe Grange 0144-412-560 et/ou
philippe.grange@cch.aphp.fr

Un transporteur sera mandaté par le CNR syphilis

ANNEXE 7 (verso) (étude CNR)

CNR Syphilis

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Centre : XXXX	Numéro CNR XXXX
---------------	--------------------

Date du prélèvement : ____/____/____

Nom du médecin ou biologiste :

Coordonnées précises pour vous joindre:

1- Renseignements patient

Age : _____ Sexe : M F enceinte

2- Prélèvements : utiliser les tubes pré-numérotés du sachet

Écouvillon coton sec

(en cas de lésions muqueuses ou cutanées, faire un grattage pour obtenir une sérosité). Merci d'utiliser vos propres écouvillons si vous jugez nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements et de les identifier avec les étiquettes CNR jointes dans le kit.

BIEN PRÉCISER LE SITE DE PRÉLEVEMENT

Génital Anal Buccal

Tronc

Main Pied

Autres : _____

2 tubes secs de 10 ml chacun de sang périphérique du patient.

Les résultats seront transmis à titre indicatif et ne doivent pas modifier la prise en charge initiale