

PANORAMA DES TRÉPONÉMATOSES ENDÉMIQUES

J.J. MORAND, F. SIMON, E. GARNOTEL, A. MAHÉ, E. CLITY, B. MORLAIN

Med Trop 2006 ; 66 : 15-20

RÉSUMÉ • Les tréponématoses endémiques (pian, bejel, pinta) se distinguent entre elles et avec la syphilis vénérienne par des critères cliniques et épidémiologiques. L'analyse morphologique et sérologique est commune. Désormais des différences génomiques mineures ont pu être objectivées entre les sous-espèces (*Treponema pallidum* ssp. *pallidum*, *pertenue*, *endemicum*, *T. carateum*). Ces infections ne sont toujours pas éradiquées malgré l'efficacité de la pénicillinothérapie.

MOTS-CLÉS • Tréponématoses endémiques - Pian - Bejel - Pinta - Syphilis.

OVERVIEW OF ENDEMIC TREPONEMATOSES

ABSTRACT • Endemic treponematoses including yaws, bejel, pinta are distinguished from venereal syphilis on the basis of epidemiological characteristics and clinical manifestations. They cannot be differentiated by morphological and serological methods. A few minor genetic differences have been identified among the subspecies (*Treponema pallidum* sp. *pallidum*, *pertenue*, *endemicum*, *carateum*). Although penicillin therapy is effective, these infectious diseases have yet to be eliminated.

KEY WORDS • Endemic treponematoses - Yaws - Bejel - Pinta - Syphilis.

Les tréponématoses sont des infections dues à des bactéries spiralées appartenant au genre *Treponema*, à l'ordre des Spirochaetales (1, 2, 3). On distingue la syphilis vénérienne (due à *Treponema pallidum* ssp *pallidum*) des tréponématoses dites non vénériennes ou endémiques comprenant le bejel (ou syphilis endémique, firjal) (du à *T. pallidum* ssp *endemicum*), le pian (yaws, framboesia, parengi, paru, boubas) (du à *T. pallidum* ssp *pertenue*), la pinta (caraté, mal del pinto, puru-puru) (du à *T. carateum*). Ces différents spirochètes ne sont pas cultivables *in vitro* et ne sont pas distinguables morphologiquement. Cela explique qu'il y a quelques dizaines d'années, certains auteurs considéraient que ces diverses tréponématoses étaient en fait dues à des agents pathogènes identiques, a fortiori devant l'existence de nombreuses similitudes entre elles : le mode évolutif (comprenant classiquement un stade primaire et un stade secondaire souvent parfois indissociables, un stade tertiaire non systématique après une phase de latence de durée variable), les moyens de diagnostic sérologique et la thérapeutique sont en effet identiques. Ils supposaient que la diversité clinique résultait surtout de contingences géographiques, climatiques (le pian s'observant dans des zones tropicales ou équatoriales humides sur tous les continents, le bejel sévissant dans les

régions sèches sahéliennes africaines, la pinta se rencontrant, désormais exceptionnellement, dans des foyers d'Amérique centrale et du sud). D'autres auteurs imaginaient un ancêtre commun à ces spirochètes puis un processus évolutif. Plusieurs théories s'affrontèrent ; l'hypothèse la plus séduisante consistait en une mutation du tréponème de la pinta (dont la symptomatologie est compatible avec des tableaux cliniques décrits chez les Aztèques) en agent pathogène du pian avec diffusion à l'ensemble des continents. Ce dernier aurait ensuite muté en tréponème du bejel dans les régions arides. La forme vénérienne de la syphilis serait apparue en Europe et au Moyen-Orient durant le dernier millénaire après une nouvelle mutation alors que les progrès économiques favorisaient surtout le mode de transmission sexuelle entre adultes (4). La polémique repose toujours sur le rôle de dissemiinateur des colonisateurs (conquistadors) à l'époque de la Renaissance. Les études paléo-anthropologiques (5) permettent grâce à l'étude clinique et radiologique des ossements de corroborer certaines hypothèses mais l'avenir est à l'étude moléculaire et phylogénique des tréponèmes de ces dépouilles mortuaires. En effet les différences génomiques des sous-espèces bien que mineures et difficiles à mettre en évidence, semblent désormais établies et corroborent les distinctions épidémiologiques et cliniques.

Néanmoins ces affections demeurent encore assez mystérieuses et méconnues ; s'il est clair que la syphilis est principalement une infection sexuellement transmissible et que les tréponématoses sont essentiellement non vénériennes et résultent de contacts rapprochés entre les enfants, et parfois entre eux, et des adultes dans un contexte de promiscuité et d'hygiène précaire, la possibilité d'une transmission sur le mode vénérien n'est pas exclue (6). Par contre la transmission materno-fœtale n'est pas décrite (contrairement à la syphilis congénitale) ce qui est aussi constaté lors d'expéri-

• Travail du Service de dermatologie (J.J.M., Professeur agrégé, Médecin en chef), du Service de pathologie infectieuse et tropicale (F.S., Spécialiste, Médecin en chef), du Service de biologie (E.G., Spécialiste, Médecin en chef), HIA Laveran, Marseille, France, de A.M., Dermatologue, Libreville, Gabon, de E.C., Dermatologue, praticien hospitalier, Cayenne, Guyane et du Service de dermatologie (B.M., Médecin chef des services), HIA Bégin, St Mandé.

• Correspondance : J.J. MORAND, Service de dermatologie, HIA Laveran, 13998 Marseille Armées, France • Fax : +33 (0)4 91 61 75 04.

• Courriel : MorandJJ@aol.com

• Article sollicité.

mentation chez l'animal (7). La fréquence de la maladie chez les enfants résulterait d'une immunité plus faible. Le taux de prévalence « dinique » des tréponématoses endémiques évolue de façon inverse à celui de la syphilis vénérienne dans une population donnée quel que soit l'âge et cela résulterait peut-être de protection immune croisée en raison de la très forte communauté antigénique de ces tréponèmes (8, 9). La résurgence de ces infections durant les années 1980-2000 (10-24) alors qu'elles étaient presque éradiquées après les campagnes de traitement de masse par pénicilline des années 1950-1960, reste mal comprise mais résulte probablement du manque de

suivi, de l'absence d'une seconde campagne à quelques années d'intervalle et de la dégradation des conditions d'hygiène du fait d'une crise économique ou d'un conflit (25, 26); il n'y a pas de preuve de l'implication de l'épidémie de sida (27). La découverte en Afrique d'une infection tréponémique chez le babouin cynocéphale avait relancé l'hypothèse d'un réservoir animal (28).

Les manifestations cliniques ont été largement décrites et iconographiées dans la littérature (Tableau I) en dépit de l'absence de techniques biologiques discriminantes (1, 29). Schématiquement on peut considérer le bejel comme une

Tableau I - Manifestations cliniques des tréponématoses.

Tréponématoses	Syphilis	Bejel	Pian	Pinta/Carate
Agent pathogène	<i>Treponema pallidum pallidum</i>	<i>T. pallidum endemicum</i>	<i>T. pallidum pertenue</i>	<i>T. carateum</i>
Géographie	Mondiale	Sahel, Moyen-Orient, +/- Inde, Europe centrale	Afrique intertropicale, Indonésie, Amazonie	Amérique du Sud
Transmission	Sexuelle Congénitale, transfusionnelle	Directe par contact +/- indirecte par objet souillé	Directe par contact +/- indirecte par mouche	Directe par contact +/- indirecte par similie
Age de début	Surtout adulte	Surtout enfant	Surtout enfant	Surtout enfant
Stade primaire	Chancre et adénopathies	• Chancre d'inoculation exceptionnel, le plus souvent ignoré car fugace et modeste	• Point d'inoculation volontiers inapparent ou plaie banale ou bien chancre d'aspect végétant sans base indurée aux membres inférieurs (75%), à la tête (>10%) • Ulcération avec efflorescence de lésions papillomateuses : « maman pian »	Papule le plus souvent unique, parfois multiples (2 à 3 lésions) évoluant vers une plaque érythémato-squameuse, prurigineuse, parfois dyschromique, siégeant sur les extrémités, la face, le cou +/- adénopathies
Phase de latence (chevauchement possible)	Quelques semaines	2 à 3 mois	3 à 16 semaines	Quelques mois
Stade secondaire	Roséole +/- plaques muqueuses + alopecie transitoire ; puis syphilitides polymorphes (atteinte palmo-plantaire+++)	• Plaques muqueuses indurées recouvertes d'un enduit grisâtre de la face interne des lèvres, des joues et plus rarement de la langue ; • plaques érosives ovalaires légèrement surélevées ; • Perlèche hypertrophique (stomatite angulaire), croûteuse sur la face cutanée, érosive sur la face muqueuse ; • Rares lésions génitales ou/et anales pseudo-condylomateuses ou à type de plaques muqueuses • Rares lésions cutanées circinées papuleuses squameuses ou érosives • +/- polyadénopathies • +/- ostéopériostite (tibia).	• Roséole pianique transitoire et peu visible en peau noire • Lésions végétantes, suintantes recouvertes d'une croûte jaunâtre, volontiers profuses (pianomes ou framboesia) ; atteinte des plis papulo-érosives hypertrophiques • Hyperkératose palmo-plantaire fissuraire à travers laquelle font irruption des pianomes très douloureux : pian-crabe • Eruption papulo-squameuse circinée volontiers prurigineuse (pianides) : pian-dartre • +/- fièvre, +/- arthralgies, ostéite des phalanges proximales (polydactylite) • Périostite hypertrophique des os propres du nez (goundou) • Evolution par poussées successives, disparition des lésions cutanées sans cicatrice parfois avec pigmentation résiduelle	Dissémination de papules érythémato-squameuses cuivrées (pintides) se pigmentant progressivement
Phase de latence	Quelques mois ou années	5 à 15 ans	5 à 15 ans	Plusieurs années
Stade tertiaire (en moyenne 10% des malades non traités)	Atteinte viscérale : cardio-aortique, neurologique, gommès	• Gommès cutanées, nodules juxta-articulaires de Lutz et Jeanselme • Déformations osseuses, nez « en pied de marmite ». • Rares manifestations ophtalmologiques (uvéite)	• Gommès cutanées d'évolution cicatricielle, lésions végétantes, adénopathies fistulisées • Ostéopériostites déformantes (tibia en lame de sabre, hyarthroses, ténosynovites, ankylose) • Rhinopharyngite ulcéreuse et mutilante poignets + hyperkératose palmo-plantaire aboutissant à un délabrement centro-facial (gangosa)	Association d'achromie, d'hypochromie, d'atrophie et de lichénification sur les régions photoexposées, au niveau des coudes, des chevilles et des poignets + hyperkératose palmo-plantaire Absence d'atteinte osseuse ou viscérale



Figure 1 - Plaques muqueuses labiales de bejel (© E. Galoo).

Figure 2 - Plaques linguales de bejel (© E. Galoo).

Figure 3 - Stomatite angulaire ou pseudo-perlèche d'un bejel (© P. Saint-André).

Figure 4 - Lésions circinées palpébrales d'un bejel comparables à des syphilides élégantes (© A.Mahé)

Figure 5 - Maman pian : pianome ulcéré entouré de lésions satellites (© IMTSSA).

Figure 6 - Pianides sèches : pian dartre (© E. Clity)

Figure 7 - Pianomes multiples ; les diagnostics différentiels sont légion : syphilides, lèpre lépromateuse, cryptococcose, histoplasmose, leishmaniose cutanée profuse... (© P. Normand).

Figure 8 - Plaques péri-anales et interfessières d'un pian (© F. Simon).

Figure 9 - Pianome pseudocondylomateux (© E. clity)

Figure 10 - On peut parfois retrouver des lésions identiques chez les parents notamment la mère comme pour le bejel (coll F Simon)

Figure 11 - Pian crabe : les pianomes font effraction à travers l'hyperkératose plantaire qui se fissure, la douleur imposant au malade une marche « en crabe » (© B.Morlain)

Figure 12 - Les pianomes peuvent avoir un caractère végétant simulant une pyodermite (© J.J. Morand)

Figure 13 - La dyschromie pintoïde n'est pas spécifique du caraté mais peut s'observer lors de pian (© E. Clity)

Figure 14 - Déformation tibiale en lame de sabre du pian (© B.Morlain)

Figure 15 - Dactylite dans le cadre d'un pian chez cet enfant malien (© A. Mahé)

Figure 16 - Gangosa ; notez l'effondrement nasal et la dépression frontale par gomme sous-jacente (© E.Clity).

affection des (semi)muqueuses et le pian comme une maladie cutanée. Les plaques et érosions muqueuses (Fig. 1, 2, 3), les lésions pseudo-condylo-mateuses génitales ou péri-anales, les placards circinés (Fig. 4) du bejel sont parfois difficiles à distinguer de la syphilis, des condylomes ou de diverses dermatoses allant de la perlèche banale, aux carences nutritionnelles ou à des mycoses exotiques.

Le pian est plus polymorphe touchant plus particulièrement le tégument (Fig. 5, 6, 7) mais aussi les muqueuses (Fig. 8, 9, 10) et l'extrémité plantaire (Fig. 11) simulant de ce fait nombre d'affections papuleuses, squameuses, kératosiques d'autant plus que l'hygrométrie semble influencer le caractère plus ou moins suintant et végétant (Fig. 12) des lésions dont le principal diagnostic différentiel est constitué alors par les pyodermites végétantes. Les dyschromies acrales qu'on peut rapprocher des pigmentations palmo-plantaires ou du décolleté (collier de Vénus) de la syphilis, sont caractéristiques de la pinta (9) mais peuvent s'observer aussi dans les autres tréponématoses (Fig. 13). Les gommages peuvent fistuliser et ne sont pas spécifiques tant cliniquement qu'histologiquement ; la présence de plasmocytes reste évocatrice et facilite la distinction avec une tuberculose cutanée (en l'absence de nécrose caséuse), une leishmaniose cutanée, une mycose profonde, une mycobactériose. L'ostéopériostite est commune au pian, au bejel et à la syphilis (30) ; lentement progressive, elle se traduit par un épaississement cortical diffus, une déminéralisation puis une déformation osseuse à type d'incuration. Cela concerne surtout les os longs notamment le tibia (Fig. 14) et le fémur. Elle est le plus souvent bilatérale lors de tréponématoses endémiques, unilatérale lors de syphilis. La dactylite (Fig. 15) plus fréquente lors de pian est difficile à distinguer des manifestations acrales de la drépanocytose (31). Le goundou ou hypertrophie des os propres du nez est plus spécifique du pian (32, 33). En phase tardive, apparaissent des lésions gommeuses, des nodules juxta-articulaires et/ou des atteintes ostéolytiques douloureuses, une destruction des cartilages nasaux et une perforation de la voûte palatine pouvant aboutir à une mutilation médio-faciale (ganga) (Fig. 16) ; elle peut résulter d'autres causes notamment de la lèpre, la leishmaniose cutanéomuqueuse ou espundia, la tuberculose cutanée ou *lupus vorax*... Les tréponématoses endémiques ne comportent pas d'atteinte viscérale (hormis quelques rares observations (5, 34)) alors que la syphilis a un tropisme tout particulier pour le système nerveux central (comme *Borrelia burgdorferi* ou la plupart des leptospires pathogènes qui appartiennent aussi à l'ordre des *Spirochaetales*) et l'appareil cardio-vasculaire.

Le diagnostic d'une tréponématose endémique est posé devant la conjonction d'un contexte épidémiologique, d'une symptomatologie évocatrice et la positivité de la sérologie tréponémique. L'examen direct de la sérosité obtenue par raclage exsangue d'une lésion n'est pas toujours contributif pour deux raisons. D'une part, l'examen direct au microscope à fond noir ne permet pas toujours de voir les tréponèmes qui apparaissent comme des agents à spires régulières et nombreuses, se déplaçant par un mouvement ample et majestueux combiné de pas de vis et de flexion. D'autre part, les tréponèmes pathogènes ont un aspect microscopique iden-

tique à celui des tréponèmes saprophytes de la cavité buccale ; seules des techniques d'immunofluorescence permettent cette distinction. L'étude histologique des lésions précoces par imprégnation argentique révèle un infiltrat périvasculaire comportant des plasmocytes, ainsi qu'un épidermotropisme de polymorphes neutrophiles dans le pian (35). La sérologie est commune aux diverses tréponématoses et non discriminante pour la syphilis. Elle repose sur la réalisation du test VDRL (venereal disease research laboratory) utilisant un antigène cardiolipidique ubiquitaire donc peu spécifique (possibilité de faux-positifs lors de grossesse, d'affections auto-immunes notamment syndrome des antiphospholipides, et lors d'infection) ; le VDRL réagit assez précocement et se négative rapidement après traitement. Le test TPHA (*Treponema pallidum* haemagglutination assay) utilise un antigène tréponémique, donc plus spécifique, comme le test en immunofluorescence indirecte FTA-Abs (fluorescent treponemal antibody absorption). Le premier est le plus durable après traitement, le second est le plus précoce à se positiver. Le test immunoenzymatique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) et la technique d'immunoblot (Western blot) sont réservés habituellement au diagnostic de la syphilis dans des laboratoires spécialisés (36). Les techniques moléculaires (amplification génique...) permettront dans un avenir probablement proche de distinguer les diverses tréponématoses de façon fiable (37-40).

Les études de séro-prévalence montrent des taux bien supérieurs (augmentant de façon directement proportionnelle à l'âge de l'individu) à ceux de la maladie dans la population (touchant surtout les enfants pour les manifestations précoces et les adultes pour les lésions tardives) objectivant l'importance des formes asymptomatiques (11, 12, 17, 41, 42). Il est intéressant de rapporter que le remplacement en 1995 du VDRL par le TPHA (sérologie plus sensible et durable) pour le dépistage de la syphilis dans le don du sang à la Martinique a été suivi d'une forte augmentation du nombre de donneurs positifs dans la génération des individus de plus de trente ans (44). Or le pian a sévi dans l'île jusque dans les années 1980. Le problème est l'interprétation des taux de sérologie (tableau II) notamment chez le migrant : s'agit-il d'une cicatrice de tréponématose endémique contractée durant l'enfance et traitée tardivement ou d'une syphilis tardive latente ?

Sachant que le traitement est commun à l'ensemble des tréponématoses et toujours fondé sur la pénicilline, l'attitude

Tableau II - Approche simplifiée de la sérologie tréponémique.

Tréponématose	VDRL	TPHA	FTA-Abs
Primaire débutante	0 à 2	0	200 à 400
Primaire évoluée	2 à 8	80 à 320	800 à 3200
Secondaire	16 à 4096	10 240 à 1 310 120	12 800 à 819 200
Traitée précocement	Négatification en 2 mois	Négatification en 4 mois	Négatification en 2 à 4 mois
Latente non traitée	8 à 32	1 280 à 10 240	3 200 à 12 800
Tertiaire évolutive	16 à 128	10 240 à 655 360	3 200 à 12 800
Traitée tardivement	0 à 4	160 à 1 280	400 à 3 200

pragmatique consistant à traiter tout sujet ayant un TPHA et un VDRL positifs et n'ayant jamais bénéficié de thérapeutique, est licite. La benzathine pénicilline (Extencilline®) reste l'antibiotique de référence recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (42). Son administration se fait par voie intra-musculaire en une seule injection : 2,4 millions d'unités chez l'adulte, 1,2 à 0,6 MU chez l'enfant. Une deuxième injection dans les formes tardives est préférable comme pour la syphilis. L'éradication de la syphilis endémique a aussi pu être obtenue en Bosnie par un traitement de masse avec injection intra-musculaire de pénicilline G (44) ou en Guyane anglaise par de la pénicilline V orale (45). Le traitement systématique des membres de la famille et des sujets contacts est licite a fortiori pour les populations nomades dans les pays en développement où il est alors difficile de contacter les individus après réception des résultats sérologiques. L'implication de la communauté est fondamentale pour la réussite du traitement de masse et du suivi (41). L'échec de la pénicillinothérapie a néanmoins été décrit en Papouasie-Nouvelle Guinée (où l'on observe d'ailleurs une nette résurgence y

compris péri-urbaine du pian (46) et interprété comme la résultante d'une baisse de sensibilité de *Treponema pallidum* ssp *pertenue* (47). L'alternative en cas d'allergie, faute de désensibilisation, est constituée par les cyclines, contre-indiquées chez la femme enceinte et le petit enfant (48). L'érythromycine a aussi été utilisée dans les tréponématoses endémiques et l'intérêt d'un traitement oral minute par azithromycine a été évoqué en terme de facilité d'utilisation mais le coût est largement supérieur et l'émergence de résistance est signalée pour la syphilis contre laquelle il a été testé (49).

En conclusion, ces infections désormais exotiques conservent beaucoup d'énigmes et il importe de poursuivre les études tant épidémiologiques, cliniques, biologiques que thérapeutiques sur les tréponématoses endémiques afin d'éradiquer définitivement ces maladies humaines, contagieuses et parfois mutilantes (50) ■

Remerciements • Pr Saint André P (Médecin général), Dr Normand P (Médecin général inspecteur), Dr E. Galoo.

RÉFÉRENCES

- 1 - ANTAL GM, LUKEHART SA, MEHEUS AZ - The endemic treponematoses. *Microbes Infect* 2002; **4** : 83-94.
- 2 - KOFF AB, ROSEN T - Non venereal treponematoses: yaws, endemic syphilis and pinta. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29** : 519-35.
- 3 - MORLAIN B, ZAGNOLI A, KLOTZ F - Pian, bejel. *Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses*, 8-039-D-10, 2001, 9p.
- 4 - ROMAN GC, ROMAN LN - Occurrence of congenital, cardiovascular, visceral, neurologic and neuro-ophthalmologic complications in late yaws: a theme for future research. *Rev Infect Dis* 1986; **8** : 760-70.
- 5 - ROTHSCHILD BM, ROTHSCHILD C - Treponemal disease revisited: skeletal discriminators for yaws, bejel and venereal syphilis. *Clin Infect Dis* 1995; **20** : 1402-8.
- 6 - BASSET A, MALEVILLE J, BASSET M - Aspects de la syphilis endémique des Touaregs du Niger. *Bull Soc Pathol Exot* 1969; **62** : 80-92.
- 7 - WICHER K, WICHER V, ABBRUSCATO F, BAUGHN RE - *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* displays pathogenic properties different from those of *T. pallidum*. *Infect Immun* 2000; **68** : 3219-25.
- 8 - HOPKINS DR, FLOREZ D - Pinta, yaws and venereal syphilis in Colombia. *Int J Epidemiol* 1977; **6** : 349-55.
- 9 - TALHARI S, MALEVILLE J, BASSET A - Epidémiologie des tréponématoses endémiques non vénériennes. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1992; **147** : 149-59.
- 10 - AUTIER P, DELCAMBE JF, SANGARE D *et Coll* - Etudes sérologiques et cliniques sur la tréponématose endémique en République du Mali. *Ann Soc Belge Med Trop* 1989; **69** : 319-29.
- 11 - BAUDON D, SALIOU P, BIBANE L, BUISSON Y - La syphilis endémique dans une région sahélienne du Burkina-Faso : enquête séro-clinique. *Bull Soc Pathol Exot* 1985; **78** : 555-62.
- 12 - BAUDON D, YADA A, ROUX J - Niveau de l'endémie pianique en Haute-Volta en 1981. *Trop Med Parasitol* 1985; **36** : 58-60.
- 13 - CSONKA G, PACE J - Endemic non venereal treponematoses (bejel) in Saudi Arabia. *Rev Inf Dis* 1985; **7** : s260-5.
- 14 - DE SCHRYVER A, MEHEUS A - Les tréponématoses endémiques ne sont toujours pas éradiquées. *Med Trop* 1989; **49** : 237-44.
- 15 - EDORH AA, SIAMEVI EK, ADANLETE FA *et Coll* - Résurgence de l'endémie pianique au Togo. Cause et approche d'éradication. *Bull Soc Pathol Exot* 1994; **87** : 17-8.
- 16 - GALOO E, SCHMOOR P - Identification d'un foyer de bejel dans l'Adrar mauritanien. *Med Trop* 1998; **58** : 311-2.
- 17 - GAZIN P, MEYNARD D - Enquête clinique et sérologique sur le béjel au nord du Burkina-Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1988; **81** : 827-31.
- 18 - HERVE V, KASSA KELEMBHO E *et Coll* - Résurgence du pian en République Centrafricaine : rôle de la population pygmée comme réservoir de virus. *Bull Soc Pathol Exot* 1992; **85** : 342-6.
- 19 - JULVEZ J, MICHAULT A, KERDELHUE V - Etude sérologique des tréponématoses non vénériennes chez l'enfant à Niamey, Niger. *Med Trop* 1998; **58** : 38-40.
- 20 - MEHEUS A, ANTAL GM - The endemic treponematoses: not yet eradicated. *World Health Stat Q* 1992; **45** : 238-37.
- 21 - NARAIN JP, BASU RN, RAY SN, SHARMA RS - Extent of yaws problem in India. *J Commun Dis* 1986; **18** : 128-31.
- 22 - TOURÉ IM - Endemic treponematoses in Togo and other West African states. *Rev Infect Dis* 1985; **7 Suppl 2** : 242-4.
- 23 - WALKER SL, HAY RJ - Yaws: a review of the last 50 years. *Int J Dermatol* 2000; **39** : 258-60.

- 24 - WIDY-WIRSKI R - Surveillance and control of resurgent yaws in the African region. *Rev Infect Dis* 1985; **7 Suppl 2** : 227-32.
- 25 - LOUIS FJ, MIALHES P, TRÉBUCQ A *et Coll* - Le pian chez les Pygmées, indicateur d'une régression de l'accès aux soins en Afrique Centrale. *Cahier Sante* 1993; 128-32.
- 26 - MALEVILLE J, GENIAUX M, BASSET A - Où en sont les tréponématoses endémiques non vénériennes exotiques. *Med Trop* 1994; **54** : 427-31.
- 27 - NOORDHOEK GT, VAN EMBDEN JD - Yaws, an endemic treponematoses reconsidered in the HIV era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; **10** : 4-5.
- 28 - FRIBOURG-BLANC A, MOLLARET HH, NIEL G - Confirmation sérologique et microscopique de la tréponématose du cynocéphale de Guinée. *Bull Soc Pathol Exot* 1966; **59** : 54-9.
- 29 - ENGELKENS HJ, VUZEVSKI VD, STOLZ E - Nonvenereal treponematoses in tropical countries. *Clin Dermatol* 1999; **17** : 143-52.
- 30 - CARMOI T, JOSSE R, DEXEMPLE P *et Coll* - Les tréponématoses endémiques et l'ulcère de Buruli : deux ostéomyélites exotiques d'actualité. *Rev Rhumatisme* 2003; **70** : 119-31.
- 31 - ENGELKENS HJ, GINAI AZ, JUDANARSO J *et Coll* - Radiological and dermatological findings in two patients suffering from early yaws in Indonesia. *Genitourin Med* 1990; **66** : 259-63.
- 32 - MAFART B - Goundou : a historical form of yaws. *Lancet* 2002; **360** : (9340), 1168-70.
- 33 - WHITTET HB, QUINEY RE - Nasal manifestations of yaws. *J Laryngol Otol* 1988; **102** : 1147-9.
- 34 - TABBARA KF, AL KAFF AS, FADEL T - Ocular manifestations of endemic syphilis (bejel). *Ophthalmology* 1989; **96** : 1087-91.
- 35 - ENGELKENS HJ, JUDANARSO J, VUZEVSKI VD *et Coll* - Early yaws a light microscopic study. *Genitourin Med* 1990; **66** : 264-66.
- 36 - BACKHOUSE JL, HUDSON BJ - Evaluation of immunoglobulin G enzyme immunoassay for serodiagnosis of yaws. *J Clin Microbiol* 1995; **33** : 1875-8.
- 37 - CENTURION-LARA A, CASTRO C, CASTILLO R *et Coll* - The flanking region sequences of the 15 kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. *J Infect Dis* 1998; **177** : 1036-40.
- 38 - NOORDHOEK GT, ENGELKENS HJ, JUDANARSO J *et Coll* - Yaws in West Sumatra, Indonesia: clinical manifestations, serological findings and characterisation of new *Treponema* isolates by DNA probes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; **10** : 12-9.
- 39 - NOORDHOEK GT, WIELES B, VAN DER SLUIS JJ, VAN EMBDEN JD - Polymerase chain reaction and synthetic DNA probes: a means of distinguishing the causative agents of syphilis and yaws? *Infect Immun* 1990; **58** : 2011-3.
- 40 - PILLAY A, LIU H, CHEN CY *et Coll* - Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis* 1998; **25** : 408-14.
- 41 - ANSELMINI M, MOREIRA JM, CAICEDO C *et Coll* - Community participation eliminates yaws in Ecuador. *Trop Med Int Health* 2003; **8** : 634-8.
- 42 - DE NORAY G, CAPUANO C, ABEL M - Campagne d'éradication du pian sur l'île de Santo, Vanuatu 2001. *Med Trop* 2003; **63** : 159-62.
- 43 - MAIER H, CESAIRE R, BERA O *et Coll* - Le rôle du pian dans le dépistage sérologique des donneurs de sang en Martinique. *Transfus Clin Biol* 2001; **8** : 403-9.
- 44 - ARSLANAGIC N, BOKONJIC M, MACANOVIC K - Eradication of endemic syphilis in Bosnia. *Genitourin Med* 1989; **65** : 4-7.
- 45 - SCOLNIK D, ARONSON L, LOVINSKY R *et Coll* - Efficacy of a targeted, oral penicillin based yaws control program among children living in rural South America. *Clin Infect Dis* 2003; **36** : 1232-8.
- 46 - MANNING LA, OGLE GD - Yaws in the periurban settlements of Port Moresby, Papua New Guinea. *P N G Med J* 2002; **45** : 206-12.
- 47 - BACKHOUSE JL, HUDSON BJ, HAMILTON PA, NESTEROFF SI - Failure of penicillin treatment of yaws on Karkar Island Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 388-92.
- 48 - BROWN ST - Therapy for nonvenereal treponematoses : review of the efficacy of penicillin and consideration of alternatives. *Rev Infect Dis* 1985; **7 Suppl 2** : 318-26.
- 49 - RIEDNER G, RUSIZOKA M, TODD J *et Coll* - Single dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; **353** : 1236-44.
- 50 - PARISH JL - Treponemal infections in the pediatric population. *Clin Dermatol* 2000; **18** : 687-70.