

7 - SYPHILIS TARDIVE

***M. Janier, N. Dupin, F. Bouscarat, N. Spenatto, A. Bertolotti,
J. Timsit et la Section MST de la SFD***

La syphilis tardive est définie par une évolution datant de plus d'un an. C'est la période de la syphilis la moins riche en tréponèmes (risque minime de contagion).

- elle regroupe la syphilis tertiaire (définie par les manifestations viscérales de la syphilis tertiaire),
- et la syphilis sérologique (ou latente) tardive.

Toutes les sérologies syphilitiques d'ancienneté indéterminée sont, par principe, considérées, quel que soit leur taux, comme appartenant à cette phase de syphilis latente tardive (plus d'un an d'évolution).

Au cours de la syphilis tardive, toute la réflexion doit être centrée sur la possibilité d'une syphilis neurologique parenchymateuse ou méningée asymptomatique. En effet, si les tréponèmes sont rares au cours de cette phase, la diffusion parenchymateuse de ces derniers et la réaction immunologique granulomateuse autour des tréponèmes, peut provoquer les manifestations de la syphilis tertiaire (gommès) sur la peau, les muqueuses et tous les viscères (en particulier, l'aorte et le système nerveux). Dans la mesure où un examen neurologique même très complet peut être normal au cours de la syphilis neurologique, toute la discussion thérapeutique doit être centrée autour des indications de la ponction lombaire.

Clinique

Syphilis tertiaire

Elle a pratiquement disparu. On considère que moins de 10 % des syphilis récentes non traitées évolueront vers le stade tertiaire.

Les manifestations cliniques de la syphilis tertiaire sont :

Des lésions cutanées : leur nombre diminue et leur taille augmente avec l'évolution de la maladie. Elles prennent progressivement une disposition annulaire (papulo-nodule dermique ou hypodermique) faisant discuter les diagnostics de tuberculose cutanée, sarcoïdose, lupus tuberculeux, leishmaniose, etc ... Dans certains cas, il est difficile devant des lésions cutanées de syphilis de les rattacher au stade secondaire ou tertiaire ; on parle, alors, de syphilis secondaire tardive ou tertiaire précoce. Les nodules hypodermiques peuvent se ramollir et s'ouvrir à la peau (gommès).

Des lésions muqueuses : elles réalisent des gommages, particulièrement dans la cavité buccale, sur le palais et sur la muqueuse nasale.

Tous les viscères peuvent être atteints : le cœur, le foie, etc ...

L'atteinte cardiovasculaire domine le pronostic avec l'atteinte neurologique : insuffisance aortique et anévrisme de l'aorte thoracique.

L'atteinte neurologique de la syphilis tertiaire (ou neurosyphilis) : le dénominateur commun est la méningite chronique syphilitique. Elle est souvent associée à une atteinte vasculaire (méningovascularite syphilitique). Une atteinte parenchymateuse peut lui être associée : lobes frontaux (paralysie générale) et cordons postérieurs de la moëlle (tabès). La méningite chronique syphilitique peut, elle-même, se compliquer d'une atteinte radriculaire, d'une paralysie des paires crâniennes, d'une hypertension intracrânienne, d'une atteinte oculaire (rétinite, uvéite). Lorsque le tableau est dominé par une atteinte vasculaire, des accidents vasculaires cérébraux sont possibles ainsi que des myélites. L'abolition des réflexes photomoteurs avec conservation du réflexe d'accommodation-convergence (ou signe d'Argyll-Robertson) n'est pas pathognomonique mais est fréquemment retrouvée (ce signe est souvent associé à une anisocorie et à un myosis). Devant une syphilis tardive, un examen neurologique complet doit être pratiqué, recherchant au minimum une abolition des réflexes photomoteurs, une abolition des réflexes ostéotendineux des membres inférieurs, des troubles de la sensibilité proprioceptive des membres inférieurs et des troubles psychiatriques. La ponction lombaire n'est jamais normale au cours de la neurosyphilis. Elle montre de façon variable une hyperprotéïnorachie et une réaction cellulaire (voir plus loin).

Syphilis latente tardive

Elle représente la majorité des patients dont la syphilis précoce n'a pas été traitée. L'examen clinique s'acharnera à rechercher des signes de syphilis tertiaire, en particulier les signes neurologiques vus plus haut, éventuellement complétés par une radiographie thoracique.

Diagnostic

Mise en évidence du tréponème pâle

Elle est très difficile, d'une part, du fait du petit nombre de tréponèmes présents dans les lésions tertiaires ; d'autre part, du fait du caractère profond de ces mêmes lésions.

La microscopie à fond noir est presque toujours négative sur les gommages ulcérés.

La PCR et l'immuno-histochimie sur biopsie

La culture sur animal de laboratoire reste historique

La coloration argentique sur biopsie (Warthin Starry) est d'interprétation difficile

Sérologie de la syphilis

Les TT (TPHA, EIA...) sont toujours positifs

Les TNT sont également positifs à des titres variables, souvent faibles mais pas toujours. En pratique, un VDRL/RPR stable et négatif signifie que la syphilis (ou tréponématose) est guérie et il n'y a pas lieu de retraiter.

Ponction lombaire

Indications de la ponction lombaire dans la syphilis tardive

La ponction lombaire n'est pas pratiquée dans tous les cas mais doit être discutée dans chaque cas. Il existe un consensus relatif pour la pratiquer dans les situations suivantes :

- en cas d'anomalie de l'examen neurologique compatible avec une neurosyphilis : tableau de paralysie générale, signe d'Argyll Robertson, tabès, paralysie d'une paire crânienne ou d'une racine, myélite, accident vasculaire cérébral ou médullaire ...
- en cas d'anomalie ophtalmologique, uvéite, rétinite
- en cas de signes auditifs
- en cas d'allergie à la pénicilline : la mauvaise diffusion des tétracyclines empêche de recommander ces dernières dans le traitement alternatif des syphilis tardives sans avoir vérifié au préalable la normalité du liquide céphalorachidien.
- en cas d'échec thérapeutique, clinique ou sérologique
- pour certains auteurs, en cas de séropositivité VIH, quel que soit le degré d'immunodépression, et pour d'autres, en cas de chiffre bas des CD4 (moins de $350/\text{mm}^3$) ou en cas de VDRL élevé (supérieur à 32). Cette indication n'est pas basée sur des études contrôlées.
- en cas de syphilis tertiaire non neurologique (par exemple : cardioaortique) : la ponction lombaire fait alors partie du bilan d'extension de la maladie syphilitique

Interprétation de la ponction lombaire

L'interprétation de la ponction lombaire est difficile.

- ▲ sera considérée comme anormale une ponction lombaire montrant :
 - soit une hyperprotéïnorachie (souvent modérée)
 - soit une hypercytose (souvent modérée) à formule variable, lymphocytaire, plasmocytaire, à polynucléaires, panachée
 - soit la positivité du VDRL dans le liquide céphalorachidien : cet élément est considéré de manière consensuelle comme un argument majeur en faveur d'une neurosyphilis. En revanche, ce test est peu sensible (environ un tiers des syphilis neurologiques seulement ont un VDRL positif dans le LCR).
- ▲ sera considérée comme un LCR normal :
 - un LCR sans hyperprotéïnorachie, ni hypercytose associé à un TPHA négatif (et bien sûr avec un VDRL négatif).
- ▲ sera considéré comme un LCR douteux :
 - un LCR sans hypercytose, ni hyperprotéïnorachie mais avec un TPHA positif dans le LCR (et VDRL négatif). Cette situation qui ne permet pas de conclure est relativement fréquente car il existe une diffusion passive des anticorps positivant le TPHA du sérum vers le LCR.

De nombreux index ont été imaginés de manière à avoir une idée de la sécrétion in situ dans le liquide céphalorachidien, des anticorps positivant les sérologies de la syphilis. Ces index comparant les taux d'anticorps et d'albumine dans le sérum et dans le LCR n'ont jamais été validés.

Au total, le diagnostic de syphilis neurologique et la décision d'instituer un traitement par pénicilline G intra-veineuse reposent sur la confrontation entre la clinique et l'analyse du liquide céphalorachidien. La plupart des anomalies neurologiques de la neurosyphilis ne sont pas pathognomoniques ; une méningite biologique peut être due à d'autres pathologies (ceci est particulièrement vrai chez le patient séropositif pour le VIH non traité par antirétroviraux qui a fréquemment une réaction lymphocytaire méningée en l'absence de toute syphilis). La décision thérapeutique est une affaire d'expert et le patient devra être suivi régulièrement sur le plan clinique et sérologique.

En résumé : TPHA + VDRL + : neurosyphilis

(LCR) TPHA - VDRL - : pas de neurosyphilis

TPHA + VDRL - : pas de conclusion possible

Ceci suppose d'avoir à sa disposition, à la fois le TPHA du LCR et le VDRL du LCR.

Autres examens

Ils doivent être guidés par la clinique. Si l'examen clinique (cutané, muqueux, neurologique, cardiaque, oculaire et auditif) est normal, aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Si l'examen clinique est anormal : on fera au minimum une

radiographie thoracique et un fond d'œil ainsi que des examens biologiques et des imageries guidés par la localisation des gommages syphilitiques.

Traitement

Syphilis latente tardive

Ce diagnostic suppose, soit qu'il n'y a pas eu d'indication à pratiquer une ponction lombaire, soit que si celle-ci a été pratiquée, elle est normale.

Recommandations thérapeutiques :

syphilis latente tardive

benzathine pénicilline G : 2,4 Millions d'unités - 1 injection IM par semaine (ou 2 injections IM de 1,2 millions d'unités) pendant trois semaines

Cas particuliers

- patient VIH + : même schéma thérapeutique. Une PL est pratiquée par certaines équipes mais n'a pas de justification s'il n'y a aucun signe neurologique, oculaire ou auditif.
- femme enceinte : même schéma + prévention de la réaction d'Herxheimer (paracétamol ou prednisone)
- enfant : même schéma
- anticoagulants : ceftriaxone 250 à 500 mg sous-cutané ou IV/jour pendant 28 jours
- allergie aux bêta-lactamines : certains proposent un traitement par doxycycline : 100 mg x 2/jour per os x 28 jours (ceci suppose qu'une ponction lombaire a été pratiquée et est normale). Les données validant cette alternative sont très maigres et nous ne la recommandons pas. De plus, cette recommandation n'est pas validée en cas d'infection VIH.
- réaction d'Herxheimer : elle est rare dans la syphilis tardive mais ses conséquences peuvent être graves (quelques cas rapportés de rupture d'anévrisme de l'aorte, surdité, syndrome neurologique). La prévention de la réaction d'Herxheimer par le paracétamol ou la prednisone doit être envisagée systématiquement chez les sujets âgés.

Syphilis neurologique

Recommandations thérapeutiques :

neurosyphilis

pénicilline G intra-veineuse : 20 Millions unités/jour x 10 à 15 jours. Il n'y a aucune alternative thérapeutique.

Cas particuliers

- patient VIH + : même schéma
- enfant : même schéma
- allergie aux bêtalactamines : aucune alternative thérapeutique n'est autorisée. Le patient allergique aux bêtalactamines devra être désensibilisé, puis, traité par perfusions de pénicilline G intra-veineuse
- réaction d'Herxheimer : elle doit être prévenue systématiquement dans la syphilis tertiaire par la prednisone pendant les 3 premiers jours du traitement.

Syphilis tertiaire non neurologique

En l'absence de toute anomalie neurologique clinique et du LCR :

Recommandations thérapeutiques :

syphilis tertiaire non neurologique

benzathine pénicilline G : 2,4 Millions unités - 1 injection IM/semaine (ou 2 injections IM de 1,2 Millions d'unités) x 3 semaines

Aucune alternative thérapeutique n'est autorisée : induction de tolérance en cas d'allergie aux bêtalactamines. La prévention de la réaction d'Herxheimer est, également, recommandée dans les syphilis tertiaires non neurologiques : prednisone pendant les trois premiers jours du traitement.

Surveillance après traitement

Surveillance clinique

L'amélioration clinique des syphilis tertiaires est lente, aléatoire, souvent incomplète. Les dégâts cardiovasculaires et neurologiques sont en grande partie irréversibles. En revanche, les gommés cutanées ou muqueuses guérissent progressivement en laissant une atrophie cicatricielle.

Surveillance sérologique

Elle se fait sur le VDRL/RPR mais la négativation de ce dernier est rare, d'autant plus rare que la syphilis est ancienne et que le taux du VDRL/RPR de départ est faible. Le TPHA ne se négative jamais. Il n'existe, en fait, pas de documentation précise sur l'évolution des sérologies après traitement des syphilis tardives.

Surveillance du liquide céphalorachidien

Le TPHA peut se négativer dans le LCR mais cette négativation est aléatoire. La surveillance se fait sur le VDRL du LCR. Si le VDRL est négatif au départ, il le reste. Si le VDRL est positif au départ, la surveillance doit se faire à intervalles réguliers jusqu'à la négativation de celui-ci, mais cette négativation est lente. La fréquence des PL après traitement n'a jamais fait l'objet d'un consensus.

On propose une PL de contrôle à six semaines puis tous les six mois jusqu'à normalisation. En principe, la négativation du VDRL, considérée comme critère de guérison, doit se produire au plus tard à deux ans et on demande une diminution de deux dilutions (titre 4) du VDRL à six mois. La cytologie et l'albuminorachie se normalisent progressivement et lentement, la pléiocytose disparaissant plus rapidement que l'hyperalbuminorachie. L'absence de normalisation à deux ans est un critère d'échec thérapeutique.

Traitement des partenaires

Les syphilis tardives sont peu contagieuses. En cas de contact sexuel avec une personne ayant une syphilis tardive, il faut examiner le patient contact, pratiquer une sérologie et traiter si cette dernière est positive (trois injections de benzathine pénicilline G).

RÉFÉRENCES :

1. Janier M, Caumes E. Syphilis. Enc. Med. Chir. 8 039 A 10, 2003
2. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C et al. Normalization of CSF abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter ? Clin Infect Dis 2004 ; 38 : 1001-6
3. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M et al. CSF abnormalities in patients with syphilis. Association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004 ; 189 : 369-6
4. Graman PS, Trupej MA, Reichman R. Evaluation of cerebrospinal fluid in asymptomatic late syphilis. Sex Transm Dis 1987 ; 14 : 205-8
5. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M et al. European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014 ; 28 : 1581-93