

# SYPHILIS - ASPECTS CLINIQUES

Nicolas Dupin – Service de Dermato-Vénérologie – Hôpital Tarnier, Paris

## INTRODUCTION

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible et contagieuse due à *Treponema pallidum*. On distingue actuellement, la **syphilis récente** regroupant la syphilis primo-secondaire et la syphilis latente de moins d'un an pour les anglo-saxons ou deux ans pour les américains et la **syphilis tardive** regroupant la syphilis latente de plus d'un an ou deux ans et la syphilis tertiaire. Il faut souligner, cependant, qu'à moins de disposer d'une antériorité sérologique, il est souvent difficile de dater avec précision une syphilis latente.

L'une des caractéristiques cliniques de la syphilis primo-secondaire est son évolution spontanément régressive avec, en l'absence de traitement, le risque de dissémination de l'infection. Enfin, pour des raisons de localisations évidentes (i.e. vaginale, anale, amygdalienne) le diagnostic de syphilis primaire est souvent méconnu ce qui entraîne un retard au diagnostic avec le risque élevé de contamination de nouveaux partenaires.

## SYPHILIS RÉCENTE

### 1 - Syphilis primaire : le chancre syphilitique

Après la pénétration dans l'organisme à la faveur de petites abrasions cutanées ou muqueuses, les tréponèmes pâles sont phagocytés par des polynucléaires neutrophiles sans être détruits, et l'ulcération locale est l'aboutissement de l'infiltrat plasmolympocytaire périvasculaire s'accompagnant d'une vasculite oblitérante.

Le chancre de l'infection syphilitique apparaît en moyenne 3 semaines (10 à 100 jours) après la contamination qui reste le plus souvent difficile à préciser. Elle apparaît sous forme d'une **érosion indurée, régulière et indolore**, dont l'exsudat est riche en tréponèmes. L'induration de l'ulcération est la caractéristique la plus spécifique du chancre syphilitique. Elle se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération.

Les adénopathies apparaissent quelques jours plus tard. Elles sont inguinales si le chancre est localisé à la région génitale, inguinales ou crurales si la lésion primaire est périnéale ou ano-rectale et cervicales en cas de localisation endobuccale. Elles sont indurées, indolores et souvent multiples. Les adénopathies sont plus marquées en cas de localisation endobuccale du chancre. Le chancre régresse en 3 à 6 semaines ; tandis que les défenses locales éradiquent cette lésion primaire, la dissémination hématogène aboutit à la formation de lésions pluriorganiques secondaires dans 1/4 des cas.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de tréponèmes au microscope à fond noir sur le frottis obtenu après raclage du fond de l'ulcération. La sensibilité du fond noir est meilleure dans les premiers jours d'évolution du chancre. La spécificité est plus grande dans les localisations ano-génitales que dans les localisations endobuccales du fait de l'existence de spirochètes saprophytes au niveau de la muqueuse buccale. Au stade précoce de l'évolution du chancre, les tests sérologiques sont le plus souvent négatifs, et seule la positivité du fond noir permet le diagnostic certain de syphilis primaire.

Le diagnostic différentiel est celui d'une ulcération aigüe ano-génitale. Le caractère induré et indolore de l'ulcération sont très évocateurs de la syphilis. De toutes les façons, toute ulcération ano-génitale doit évoquer le diagnostic de syphilis et faire pratiquer un examen au microscope à fond noir et des tests sérologiques. Parmi les principaux diagnostics différentiels, on distingue le chancre mou du *Haemophi-*

*lus ducreyi* qui, après une incubation plus courte (en moyenne 10 jours), est responsable d'une ulcération douloureuse, non indurée, à fond sale et s'accompagnant d'adénopathies loco-régionales inflammatoires avec risque de fistulisation. Le chancre mou est essentiellement observé chez les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et peut donner lieu à des petites épidémies très circonscrites.

Le traitement de la syphilis primaire repose sur une injection unique de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) [1]. En cas d'allergie documentée à la pénicilline, l'alternative repose sur les tétracyclines: tétracycline  $4 \times 500$  mg par jour pendant 15 jours ou minocycline  $2 \times 100$  mg par jour pendant 15 jours. La surveillance est clinique et sérologique. On conseille la pratique d'un VDRL quantitatif à 3, 6, 12 mois et 2 ans. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 à 3 mois et 8 à 6 mois. Comme pour toutes MST, on conseille le dépistage et le traitement des partenaires. En l'absence de traitement, le chancre syphilitique régresse en quelques semaines avec le risque de voir se développer des manifestations cliniques de syphilis secondaire.

### 2 - Syphilis secondaire

Elle correspond à la phase septicémique de l'infection par *Treponema pallidum*. Classiquement, on distingue la première floraison correspondant à la **roséole syphilitique** et la deuxième floraison correspondant aux **syphilides papuleuses**. Il n'est, cependant, pas rare d'observer des syphilis dites « intermédiaires » mêlant des signes de syphilis primaire avec présence du chancre et une éruption cutanée évoquant une syphilis secondaire. La syphilis secondaire survient en moyenne 3 mois après le rapport contaminant et est caractérisée par la survenue de plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques qui en l'absence de reconnaissance et de traitement peuvent se poursuivre sur 2 à 3 ans.

#### 2-1 La roséole syphilitique (« première floraison »)

Elle passe le plus souvent inaperçue et est constituée par une **éruption maculeuse** prédominant sur le tronc, faite d'éléments pâles couleur fleur de pêcher. Elle ne s'accompagne pas de manifestations systémiques, dure en moyenne 15 jours et régresse spontanément. La roséole syphilitique est souvent prise pour une éruption virale ou une toxidermie.

#### 2-2 Les syphilides papuleuses (« deuxième floraison ») : La grande simulatrice

C'est à ce stade, le plus souvent que le diagnostic de syphilis est porté. Cependant du fait du grand polymorphisme clinique, le diagnostic n'est pas toujours évoqué entraînant une errance du patient de médecin en médecin aboutissant au retard de la mise en route du traitement et au risque de diffusion de cette infection hautement contagieuse aux différents partenaires. La lésion élémentaire est une papule, le plus souvent érythémateuse ou cuivrée, non prurigineuse et bordée par une fine desquamation circulaire (la collerette de Bielt). Cependant, la papule peut revêtir des aspects eczématiformes, psoriasiformes, lichénoïdes ou pityriasiformes souvent trompeurs et sources d'erreur diagnostique. Le nombre de papules varie entre quelques unités à plusieurs centaines. L'éruption a une topographie symétrique et prédomine au niveau du tronc, du visage et des paumes et des plantes. Une éruption papuleuse s'accompagnant d'éléments infiltrés palmo-plantaire doit systématiquement évoquer le diagnostic de syphilis secondaire. Au visage, l'aspect peut mimer une dermite séborrhéique avec une atteinte préférentielle des plis naso-géniens. L'atteinte du cuir chevelu réalise une alopecie en clairière très évocatrice.

Les syphilides génitales et périnéales sont le plus souvent multiples, papulo-érosives et très contagieuses car riches en tréponèmes. L'atteinte buccale réalise soit un aspect de syphilides érythémateuses prenant sur le dos de la langue l'aspect de petites aires exfoliées tranchant sur le fond saburral grisâtre (« plaques en prairie fauchée ») souvent non diagnostiquées ou confondues avec une candidose soit des syphilides papuleuses plus infiltrées au stade de deuxième floraison.

A ce stade de dissémination de l'infection, des manifestations systémiques peuvent être notées: fièvre, céphalées, arthralgies, syndrome méningé, polyadénopathies, hépatomégalie s'accompagnant d'une hépatite biologique cytolitique.

Le diagnostic repose sur les tests sérologiques qui sont toujours positifs à ce stade avec des titres élevés du VDRL. L'examen au microscope à fond noir peut être positif sur les syphilides cutanéomuqueuses d'autant plus que les lésions sont érosives.

Le traitement de la syphilis secondaire est identique à celui de la syphilis primaire bien que certains auteurs préconisent une deuxième injection à 1 semaine [1]. En cas de lésions profuses, le phénomène de Jarish-Herxheimer peut être prévenu en débutant le traitement à faibles doses. La surveillance sérologique est identique à celle indiquée dans la syphilis primaire. Une remontée du titre des anticorps par 4 doit évoquer une possible recontamination.

### 2-3 Syphilis latente précoce

Par définition, il n'existe pas de manifestations cliniques associées à la syphilis latente précoce. Le diagnostic est souvent difficile du fait de l'absence d'antériorité de tests sérologiques. Pour les américains, la syphilis latente précoce correspond à une syphilis de moins de 2 ans d'évolution et pour les anglo-saxons, de moins de 1 an d'évolution. L'interprétation de la sérologie doit tenir compte de l'interrogatoire à la recherche d'éléments cliniques évocateurs de syphilis primo-secondaire dans les mois qui ont précédé le test. Il faut également tenir compte du contexte: multi-partenariat, antécédents de MST, notion d'épidémie en cours, origine ethnique (notamment éliminer une tréponématose non vénérienne chez un sujet originaire de zones d'endémie).

Si le diagnostic de syphilis latente précoce est retenu, le traitement repose sur une injection unique de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) [1].

## SYPHILIS TARDIVE

### 1 - Syphilis latente tardive

Comme pour la syphilis latente précoce, le diagnostic de syphilis latente tardive est délicat du fait de l'absence, le plus souvent d'antériorité sérologique. L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de syphilis remontant à plusieurs années et doit faire préciser la notion de traitement par antibiotique. L'examen clinique doit éliminer des éléments évocateurs de syphilis active, en particuliers neurologique et certains préconisent la pratique d'une radiographie thoracique à la recherche de calcifications aortiques.

En pratique, on préconise un traitement reposant sur 3 injections intramusculaires de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle [1].

### 2 - Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire a pratiquement disparu dans les pays industrialisés et le diagnostic de neuro-syphilis n'est pratiquement plus porté en dehors du contexte d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (cf. syphilis et infection par le VIH).

Les manifestations cliniques de la syphilis tertiaire sont dominées par les manifestations cutanées (gommès, ulcérations chroniques, tubercules), les manifestations neurologiques (tabès, paralysie générale, artérite et micro-anévrysmes...) et les manifestations cardio-vasculaires (aortite syphilitique, anévrysmes).

Les meilleurs arguments biologiques pour porter le diagnostic de neuro-syphilis restent la notion d'une hypercellularité du liquide céphalo-rachidien (LCR), d'une hyperprotéinorachie et d'un VDRL positif dans le LCR.

En cas d'atteintes cutanées pures, on préconise soit 3 injections intramusculaires de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle soit pénicilline procainée aqueuse 600 000 U par jour pendant 15 jours [1].

Le traitement des atteintes cardiaques nécessite la mise en route d'un traitement par la pénicilline procainée aqueuse 600 000 U par jour pour 20 jours en prévenant la réaction d'Herxheimer en augmentant progressivement les doses sous couvert éventuel d'une corticothérapie.

En cas de neuro-syphilis, on préconise un traitement par 3 à 4  $\times 10^6$  U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou des injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée aqueuse de  $2,4 \times 10^6$  U associées à du probénécide 500 mg  $\times 4$  fois par jour pendant la même durée [1].

La surveillance de la neuro-syphilis repose sur les tests sérologiques et la vérification du LCR tous les 3 mois jusqu'à normalisation.

Tableau

Principales caractéristiques de la syphilis en fonction du stade

Stade	Manifestations cliniques et particularités	Traitement [1]
<b>Syphilis précoce</b>		
Syphilis primaire	Chancre : érosion, indurée et indolore Peut être non visible +++ Spontanément régressive +++	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
Syphilis secondaire	1- Roséole : macules 2- Syphilides La grande simularatrice Evolution par poussées entrecoupées de phases asymptomatiques Spontanément régressive +++	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
Syphilis latente précoce	Asymptomatique Sérologie positive de moins de 1 ou 2 ans	une injection unique de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®)
<b>Syphilis tardive</b>		
Syphilis latente tardive	Asymptomatique Sérologie positive de plus de 1 ou 2 ans	3 injections intra-musculaires de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G (Extencilline®) à 8 jours d'intervalle
Syphilis tertiaire	Atteinte cutanée Atteinte neurologique Atteinte cardio-vasculaire	Atteinte cutanée et cardio-vasculaire : pénicilline procainée 600 000 U par jour pendant 15 à 20 jours Prévention de la réaction d'Herxheimer +++ (att cardiaque) Neuro-syphilis: 3 à 4 $\times 10^6$ U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée de $2,4 \times 10^6$ U associées à du probénécide 500 mg $\times 4$ fois par jour pendant la même durée.
<b>Syphilis et VIH</b>	Peu de signes spécifiques Progression plus rapide vers la neuro-syphilis [2, 3] Résistance aux antibiotiques ? [2]	Stade précoce : idem que chez les sujets non infectés par le VIH Neuro-syphilis : idem ci-dessus

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### 1 - Syphilis et infection par le VIH

En 1987, une publication suggérait une possible interaction entre le VIH et l'histoire naturelle de la syphilis se manifestant soit par une résistance aux thérapeutiques classiques de la syphilis soit par une évolution plus rapide du stade primaire au stade de neuro-syphilis [2]. Depuis, des études contradictoires ont été publiées sans que des caractéristiques précises de la syphilis des malades infectés par le VIH ne soient clairement identifiées.

Bien que la présentation clinique soit très comparable entre les sujets infectés par le VIH et les sujets non infectés par le VIH, certaines caractéristiques inhabituelles ont été rapportées: chancres multiples et extensifs, évolution plus rapide vers la neuro-syphilis, manifestations cliniques inhabituelles de neuro-syphilis avec la possibilité d'encéphalite ou d'artérite cérébrale, atteinte ophtalmique avec principalement des uvéites [3].

Bien que l'interprétation des tests sérologiques soit à peu près comparable que les patients soient infectés ou non par le VIH, il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif dans le contexte de l'infection par le VIH et possiblement une négativation plus rapide du VDRL sous traitement.

Du fait de la possibilité d'évolution vers une neuro-syphilis malgré un traitement adapté [2], certains auteurs préconisent l'analyse systématique du LCR chez les sujets infectés par le VIH et présentant une syphilis primo-secondaire. Cette attitude n'est cependant pas retenue par tous du fait du caractère invasif de ce geste et de l'interprétation délicate des données du LCR chez ces patients.

Le traitement de la syphilis primo-secondaire et de la syphilis latente précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH [1, 3]. En cas de neuro-syphilis ou de syphilis ophtalmique, le traitement repose sur 3 à 4 x 10<sup>6</sup> U de pénicilline G cristalline aqueuse toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours ou des injections quotidiennes intramusculaires de pénicilline procainée aqueuse de 2,4 x 10<sup>6</sup> U associées à du probénécide 500 mg x 4 fois par jour pendant la même durée [1, 3].

### 2 - Syphilis congénitale

Bien qu'en France, elle soit devenue exceptionnelle, il ne faut pas sous estimer le risque de voir réapparaître des cas de syphilis congénitale (SC) dans le contexte épidémique actuel. La SC résulte de l'infection fœtale, lorsque la syphilis active de la mère n'est pas reconnue ou insuffisamment ou trop tardivement traitée. L'infection massive peut être responsable de mort in utero ou d'avortements avec expulsion d'enfants morts nés.

Les manifestations cliniques surviennent après quelques semaines associant des manifestations cutané-muqueuses (lésions bulleuses

palmo-plantaires, rhagades des commissures des lèvres, éruption papuleuse du tronc, coryza purulent, érosions buccales) et des manifestations viscérales avec une hépato-splénomégalie, de la fièvre, des lésions osseuses à type d'ostéite, des arthrites notamment de la hanche, des atteintes rénales à type de néphrite.

Le diagnostic biologique repose sur la pratique d'un FTA-IgM qui n'est cependant pas toujours positif et qui ne doit pas retarder la mise en route du traitement en cas de suspicion clinique.

Le traitement repose sur la pénicilline G cristalline aqueuse, 50 000 U par Kg de poids corporel et par jour pendant 10 jours. On surveillera les tests sérologiques à 1, 2, 4, 6 et 12 mois ou jusqu'à négativation ainsi que le LCR tous les 6 mois jusqu'à normalisation [1].

Le traitement de la syphilis congénitale est, dans tous les cas, préventif. Les modalités thérapeutiques dépendent du stade de la syphilis chez la mère. Seule la pénicilline doit être utilisée car les tétracyclines sont interdites et l'érythromycine n'offre pas toutes les garanties. En cas d'allergie documentée à la pénicilline, une désensibilisation doit être effectuée. Un traitement débuté avant la 10<sup>e</sup> voire au plus tard la 18<sup>e</sup> semaine prévient le risque de contamination fœtale.

## CONCLUSION

Dans le contexte épidémique actuel, il nous paraît important de rappeler les principales caractéristiques cliniques et les grandes lignes du traitement de la syphilis. Il faut souligner que le diagnostic dans les formes précoces est souvent méconnu du fait de l'absence de chancre visible au stade primaire et du polymorphisme clinique au stade secondaire. L'évolution spontanément régressive des lésions précoces participe à la méconnaissance du diagnostic et au risque de la dissémination de l'infection chez les sujets infectés et de la diffusion de l'infection aux partenaires du fait du caractère hautement contagieux de cette maladie.

Compte tenu de l'importance de la diffusion de l'épidémie actuelle chez les patients infectés par le VIH [4], nous recommandons la pratique de tests sérologiques chez ces patients afin de dépister et traiter les patients asymptomatiques et susceptibles d'être infectés.

## RÉFÉRENCES

- [1] Centers of Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998 ; 47(RR-1) : 1-116.
- [2] Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1569-72.
- [3] Cselusta A, Yen-Moore A, Van der Straten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000 ; 43 : 409-33.
- [4] Dupin N, Jdid R, N'Guyen YT, et al. Syphilis and gonorrhoea in Paris : the return. AIDS 2001 ; 15 : 814-5.

## DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA SYPHILIS

Anne-Lise BASSE -GUÉRINEAU & Marc-Victor ASSOUS

Laboratoire de Microbiologie, CHU COCHIN-PORT ROYAL, rue du faubourg Saint-Jacques, Paris, 75014.

## INTRODUCTION

Le diagnostic microbiologique repose en routine sur les méthodes sérologiques qui sont disponibles dans de très nombreux laboratoires. Les méthodes directes, au contraire, restent l'apanage de structures très spécialisées. Quant aux méthodes moléculaires, elles gardent pour le moment un statut de recherche appliquée.

## DIAGNOSTIC DIRECT (1,2)

Le diagnostic direct de la syphilis s'effectue soit par la mise en évidence du micro-organisme ou de ses constituants, qui peuvent être des protéines ou des acides nucléiques.