

COMMENT J'EXPLORE...

l'hypothèse diagnostique d'une syphilis

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), M. CAUCANAS (3), P. QUATRESOOZ (4), G.E. PIÉRARD (5)

RESUME : La versatilité de la présentation clinique de la syphilis est très grande. Un diagnostic de laboratoire est toujours requis en cas d'évocation clinique de ce diagnostic. Deux principales méthodes diagnostiques sont disponibles selon l'aspect des lésions et le stade de la maladie. Elles reposent sur la mise en évidence du spirochète ou sur l'identification de la réponse immunitaire par les sérologies spécifiques ou non spécifiques.

MOTS-CLÉS : Syphilis - Sérologie - Immunohistochimie - *Treponema pallidum* - MST - HIV

La syphilis est une maladie (infection) sexuellement transmissible (MST ou IST) due au spirochète *Treponema pallidum*. Sa contagiosité est grande. En Europe occidentale, la syphilis a fait son retour il y a une quinzaine d'années (1, 2). De petits foyers urbains ont été identifiés de-ci de-là, d'abord chez des jeunes homosexuels à risque de co-contracter l'infection par le VIH (3, 4). Plus récemment la population masculine hétérosexuelle à partenaires multiples a été plus largement impliquée.

La syphilis, parfois appelée «la grande simulateuse», présente des aspects cliniques très variables et déroutants. Pour enrayer l'extension actuelle de la maladie, il est nécessaire pour le médecin de se familiariser, d'une part, avec la panoplie des signes évocateurs en fonction des phases évolutives de la maladie et, d'autre part, d'actualiser la démarche diagnostique.

EVOLUTION NATURELLE DE LA SYPHILIS

Après une période d'incubation silencieuse d'environ 3 semaines, la syphilis primaire se manifeste sous l'aspect d'une papule rouge foncée suivie d'une petite plaie indurée et non douloureuse à l'endroit de la contamination. Elle s'accompagne d'adénopathies indolores de

HOW I EXPLORE... THE DIAGNOSTIC ASSUMPTION OF SYPHILIS

SUMMARY : The versatility of the clinical presentations of syphilis is large. A laboratory diagnosis is required in any case where a clinical assumption is raised. Two main diagnostic methods are available according to the lesion aspects and the staging of the disease. They rely on the recognition of the spirochete or on the identification of the immune response using specific and non specific serology tests.

KEYWORDS : Syphilis - Serology - Immunohistochemistry - *Treponema pallidum* - STD - VIH

voisinage (Tableau I). Les lésions disparaissent spontanément à l'entrée d'une première phase de latence. L'histoire continue avec des alternances de phases symptomatiques et de phases de latence. Globalement, les atteintes cutanées et internes se combinent, les plus dramatiques étant probablement les lésions neurologiques et cardio-vasculaires.

Compte tenu de la discrétion habituelle et du caractère fugace des signes cliniques de la syphilis primaire, seuls 30 à 40 % des cas sont diagnostiqués à ce stade. Le diagnostic clinique est sujet à caution, car l'aspect est fréquemment

TABLEAU I. STADES ÉVOLUTIFS DE LA SYPHILIS SELON LE «CENTER OF DISEASE CONTROL» (CDC) ET L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS)

Stade	Durée	Manifestations
Incubation Syphilis primaire	9-90 jours 6 semaines	Aucune Ulcération cutanée ou muqueuse, adénopathies régionales
Syphilis secondaire	mois	Syphilides, atteinte d'organes internes, dissémination hémotogène
Syphilis latente précoce	< 1 an CDC 2 ans OMS	Séropositivité sans signes cliniques
Syphilis latente tardive	> 1 an CDC > 2 ans OMS	Séropositivité sans signes cliniques
Syphilis tertiaire	années	Syphilides tubéro-serpigneuses, gommès, atteintes multi-organes.
Métasyphilis et neurosyphilis	années	Tabès, paralysie générale, syphilis méningo-vasculaire, méningite, myélite transverse dorsale, gomme cérébrale.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Assistant clinique, (4) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(5) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

atypique et les diagnostics différentiels sont nombreux (Tableaux II et III). Les localisations des chancres ne sont pas exclusivement génitales. On peut les rencontrer en tout autre endroit du corps (6). Les rares co-infections par *T. pallidum* et *Haemophilus ducreyi* sont responsables du chancre mixte (7).

La phase secondaire de la syphilis porte sur une durée moyenne de 2 ans. Elle débute habituellement par une roséole qui est une discrète éruption de macules rosées asymptomatiques ou discrètement prurigineuses, typiquement localisée aux flancs. Ces lésions passent volontiers inaperçues et disparaissent après environ 2 semaines. A la suite d'une période de latence variable, les syphilides papuleuses, apparaissent, parfois squameuses, principalement dispersées sur les paumes, le visage et le tronc. Elles peuvent aussi prendre un aspect pustuleux, lichénoïde, en plaque, annulaire ou granulomateux. Au niveau de la cavité orale, les plaques muqueuses érodées, les plaques dites fauchées et une perlèche ne sont pas exceptionnelles. Sur la région génitale et dans les grands plis, des condylomes plans correspondent à des syphilides papulo-érosives. Une alopécie en petites aires (2 à 4 cm) apparaît sur le cuir chevelu, la barbe et les sourcils, un peu comme si ces sites étaient «mangés par les mites». Divers symptômes généraux se manifestent, incluant une fièvre, une asthénie, des douleurs musculo-articulaires ainsi que des micro-lymphadénopathies indolores. Une uvéite, une gastrite, une méningite, une hépato-splénomégalie et diverses autres atteintes pathologiques peuvent apparaître, résultant de la dissémination hématogène de *T. pallidum*.

Le stade suivant est celui de la phase tertiaire qui est marquée par des complications cutanéo-muqueuses, neurologiques et cardiaques. La recherche clinique de ces manifestations est requise devant toute syphilis latente.

Les lésions cutané-muqueuses consistent en des nodules rouge foncé souvent ulcérés (gomes syphilitiques), multiples, évoluant vers le ramollissement. Ces lésions chroniques, indolores, évoluent progressivement vers la destruction des tissus avoisinants. L'atteinte des muqueuses buccales et des voies aériennes supérieures est à l'origine du tableau historique de délabrements du massif facial en raison de leur association possible avec des gomes osseuses.

Les lésions cardio-vasculaires touchent des gros vaisseaux, en particulier l'aorte. Des atteintes asymptomatiques, comme des calcifications de l'aorte ascendante, sont possibles. Des formes plus graves, avec insuffisance aortique,

TABLEAU II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ULCÈRES GÉNITAUX INFECTIEUX

Maladie	Agent infectieux
Amibiase	<i>Acanthamoeba</i>
Chancre mou	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Donovanose	<i>Calimmotobacterium granulomatis</i>
Herpès	Herpesvirus types I et II
Infection VIH aiguë	VIH
Leishmaniose	<i>Leishmania</i> spp
Lymphogranulome vénérien	<i>Chlamidia trachomatis</i> (serovar L1-L3)
Pyodermite	Streptocoques, ...
Scabies	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Ulcère génital viral	Virus Epstein-Barr, Cytomegalovirus

TABLEAU III. ULCÈRES GÉNITAUX NON INFECTIEUX

Aphthose
Erythème pigmenté fixe
Erythème polymorphe
Iatrogénie par cytostatique
Lichen
Maladie de Crohn
Néoplasie
Plaie traumatique
Pyoderma gangrenosum
Syndrome de Behçet
Syndrome de Reiter
Toxidermie

anévrisme aortique et atteinte coronarienne à différents stades de gravité, sont également possibles.

Les manifestations neurologiques réalisent les tableaux de la syphilis méningo-vasculaire et de la syphilis neurologique parenchymateuse. Diverses manifestations cliniques sont possibles, incluant la démence dans le contexte de la paralysie générale. Un test syphilitique est donc indiqué devant tout syndrome démentiel. Un autre tableau clinique correspond aux manifestations tabétiques avec perte de la sensibilité profonde par lésions des cordons postérieurs. Des troubles oculo-moteurs intrinsèques sont responsables du classique signe d'Argyll-Robertson associant l'abolition du réflexe photomoteur direct avec persistance du réflexe photomoteur consensuel et conservation du réflexe lors de l'accommodation-convergence. D'autres signes cliniques focaux ou plus étendus surviennent dans le contexte d'une atteinte méningo-vasculaire.

Une classification clinique plus récente de la syphilis distingue 3 stades évolutifs. Le stade de la syphilis précoce comprend les syphilis pri-

maires, secondaires et latentes de moins d'un an d'évolution. La syphilis tardive comprend les syphilis latentes d'une durée de plus d'un an ou indéterminée, ainsi que la syphilis tertiaire, hormis la neurosyphilis. Cette dernière constitue le troisième stade.

Certains cas de syphilis concernent des sujets co-infectés par le VIH. Une part importante de cette population découvre sa séropositivité au VIH lors du bilan effectué pour étayer le diagnostic de syphilis. Généralement, la co-infection par le VIH n'influence pas la présentation clinique de la syphilis. Cependant, la progression de la tréponématose est parfois accélérée et les formes ulcéro-nodulaires et « malignes » sont plus fréquentes (8, 9).

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE PAR IDENTIFICATION DU TRÉPONÈME

La culture de *T. pallidum* en laboratoire n'est pas possible à l'heure actuelle. Les examens microscopiques sont en revanche indispensables au diagnostic dans plusieurs situations : (a) au niveau du chancre syphilitique, alors que la sérologie n'est d'aucun secours car sa positivité ne survient qu'une à trois semaines après l'apparition du chancre; (b) pour documenter la nature syphilitique ou non d'une dermatose chez un patient porteur d'une sérologie positive en période de latence pour la tréponématose ; (c) pour découvrir fortuitement, sur des indices histopathologiques, une syphilis ignorée par le clinicien.

Face à une ulcération génitale ou autre, suspecte de syphilis, le premier geste diagnostique consiste à réaliser un frottis des sérosités et à l'étaler à l'état frais sur une lame microscopique (10-12). L'usage d'un microscope à fond noir permet de visualiser le tréponème. L'examen doit être réalisé immédiatement et sans fixation préalable car le microorganisme est reconnu tant par sa taille et sa forme hélicoïdale que par sa mobilité, en particulier ses mouvements de torsion, de courbure, et de rotations autour de son axe longitudinal. Il faut environ 105 tréponèmes par ml pour que la maladie soit identifiable par cette méthode qui requiert de surcroît une très grande expérience de la part de l'observateur. En pratique, cette approche n'est pas ou peu utilisée, car le clinicien n'a pas souvent l'expérience requise et le microscope adéquat. De plus, la distinction entre *T. pallidum* et les tréponèmes commensaux de la cavité orale s'avère difficile, voire impossible.

Pour pallier aux difficultés de la microscopie à fond noir, le frottis, une fois séché, est coloré

au laboratoire par la méthode de Warthin-Starry ou de Steiner. L'immunofluorescence directe avec des anticorps monoclonaux spécifiques est également possible dans des laboratoires spécialisés (6).

L'examen histopathologique d'une biopsie cutanée peut amener au diagnostic de syphilis dans tous les stades de la maladie (13, 14). Dans les lésions typiques, une angéite oblitérante par hyperplasie endothéliale est associée à un infiltrat périvasculaire riche en plasmocytes. Parfois, l'infiltrat prend un aspect granulomateux. En plus des colorations histochimiques identiques à celles appliquées aux frottis, l'immunohistochimie sur coupes paraffinées est très utile pour déceler les tréponèmes (Fig. 1). Ceux-ci sont particulièrement abondants dans l'épiderme et dans les territoires péri- et endovasculaires de la peau (7, 15-18). La PCR décelant l'ADN du tréponème est une autre méthode possible, mais elle requiert une validation et elle est onéreuse (19, 20).

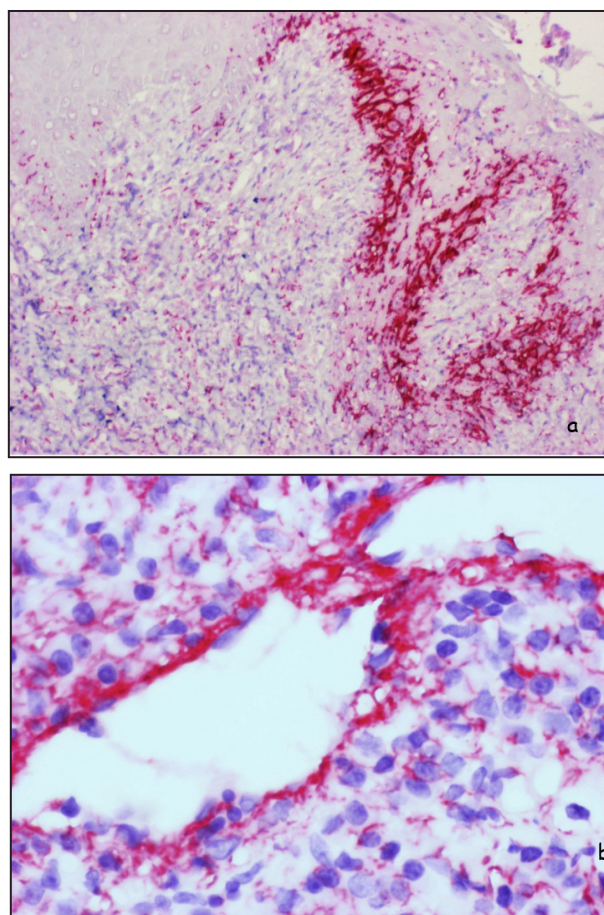


Figure 1. Immunomarquage de coupes histologiques révélant la présence du *Treponema pallidum* :
a- Infiltration dense de la base de l'épiderme
b- Infiltration d'une paroi vasculaire

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE PAR SÉROLOGIE

Les tests sérologiques pour la syphilis sont distingués selon leur nature non spécifique (non tréponémique) ou spécifique (à antigènes tréponémiques).

Les tests sérologiques non spécifiques détectent des anticorps IgM et IgG réagissant contre la cardiolipine, la lécithine et le cholestérol. Les principaux tests sont le VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) et le RPR (Rapid Plasma Reagin). Ils sont plus indiqués dans le contrôle de l'activité de la maladie que dans l'établissement du diagnostic. En effet, la positivité de l'un de ces tests ne prouve pas l'infection par le tréponème, mais est plutôt un indicateur de destruction tissulaire. Ces tests non spécifiques ont des sensibilités variables selon le stade de la maladie. De plus, il existe des différences notables dans les résultats obtenus par des laboratoires différents.

Le titre de la réaction sérologique (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, ...) indique la dilution du sérum la plus élevée à laquelle la réaction de précipitation survient. Le VDRL se positive 10 à 15 jours après la formation du chancre. Son titre est maximal en phase secondaire ou de latence précoce, puis il diminue très lentement par la suite. Une augmentation de 2 dilutions entre deux prélèvements successifs est considérée comme témoin d'une infection active ou d'une réinfection. Un succès thérapeutique obtenu au cours d'une syphilis précoce se concrétise souvent par une réduction de 4 niveaux de titre après 6 mois (21). La normalisation est plus lente à s'établir pour une syphilis traitée à un stade plus ancien. Parfois même, la sérologie ne se normalise pas.

Des faux résultats positifs aux tests non spécifiques peuvent survenir dans 1 à 20% des cas analysés (22). Ils sont classés en situations aiguës (moins de 6 mois d'ancienneté de la sérologie) ou chroniques (plus de 6 mois). Les fausses réactions sérologiques positives aiguës peuvent être associées à diverses infections (mononucléose infectieuse, varicelle, rougeole, malaria, brucellose, oreillons, lymphogranulome vénérien, ...). Les fausses réactions positives chroniques sont l'apanage de maladies autoimmunes et inflammatoires au long cours (lupus érythémateux systémique, panartérite noueuse, syndrome des antiphospholipides, hépatites, ...). Le vieillissement, la grossesse et certaines toxicomanies en sont également responsables.

Des fausses réactions négatives peuvent survenir dans les phases soit très précoces, soit tardives de la maladie, lorsque les taux d'anti-

corps sont bas. Occasionnellement, la négativité du test est présente, alors même que les titres d'anticorps sont trop élevés (23). Ce phénomène prozone survient lorsque le rapport anticorps-antigènes ne permet pas l'agglutination. La dilution du sérum avant le test permet de récupérer une positivité apparente. Ce piège diagnostique n'est pas rare en cas de grossesse et d'infection par le VIH.

Les tests syphilitiques spécifiques comportent le FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption), le TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay), le TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination), un EIA (Enzyme Immunoassay) syphilitique et quelques autres (24). Le TPHA se positive 7 à 10 jours après le chancre. Le taux des anticorps spécifiques contre le tréponème n'est pas corrélé à l'activité de la maladie et la positivité peut persister toute la vie, même en cas de guérison de la maladie. En plus de la syphilis, les tréponématoses endémiques non vénériennes de la pathologie tropicale (pian, pinta, bejel) sont responsables de la positivité de ces sérologies spécifiques. En revanche, la gingivite due à *T. denticula* n'affecte pas ces tests. Les faux résultats négatifs et positifs sont rares pour ces tests. Cependant, la grossesse, les maladies auto-immunes et l'infection par le VIH peuvent en être responsables.

INTERPRÉTATION DES SÉROLOGIES

- *Syphilis primaire.* Le FTA Abs se positive environ 7 jours après le début du chancre, le TPHA entre 7 et 10 jours, le VDRL entre 10 et 15 jours.
- *Syphilis secondaire.* Tous les tests sont positifs. Le TPHA et le FTA Abs restent habituellement positifs après traitement quand l'infection avait une ancienneté de plus de 6 mois.
- *Stades tardifs, syphilis tertiaire.* Les tests sont positifs à des taux variables. Le VDRL peut se négativer à très long terme.

EN PRATIQUE

- La négativité du VDRL et du TPHA rend improbable l'hypothèse d'une syphilis, si ce n'est au stade initial de l'infection. Le contexte d'une prise de risque sexuel, l'appartenance à une population très exposée, la notion d'un contact récent avec un partenaire atteint de syphilis peuvent faire évoquer cette possibilité. Cette situation peut également correspondre à la guérison d'une syphilis traitée à un stade précoce.
- La négativité du VDRL combinée à la positivité du TPHA peuvent faire évoquer une «cica-

trice» sérologique correspondant à une syphilis guérie après un traitement tardif. Plus rarement, cette situation peut correspondre à une syphilis ancienne non traitée, des séquelles d'une tréponématose endémique, et une fausse positivité du TPHA. Le FTA Abs peut apporter des arguments supplémentaires pour éclairer cette situation.

- La positivité du VDRL et la négativité du TPHA doivent faire pratiquer un FTA Abs dont la positivité précoce permet de distinguer une syphilis primaire au cours des premiers jours du chancre d'un faux VDRL positif.

- La positivité du VDRL et du TPHA affirme la tréponématose sans préjuger de son caractère ancien ou récent. L'anamnèse et les titres du VDRL en particulier permettent d'étoffer l'argumentation.

- Toute pathologie développée chez un patient ayant une sérologie positive pour la syphilis n'est pas nécessairement une manifestation de la tréponématose. Une affection intercurrente chez un patient en phase de latence est possible et doit être explorée en ce sens.

CONCLUSION

La résurgence de la syphilis au cours des deux dernières décennies est un fait reconnu en Europe occidentale et dans la plupart des autres pays du monde. La diversité des signes cliniques pose des problèmes de diagnostic. Les méthodes de laboratoire ont beaucoup évolué pour améliorer la sensibilité et la spécificité des résultats. Ces tests ne doivent pas être utilisés indistinctement pour le diagnostic de chacune des phases de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Flagothier C, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— La syphilis, une MST de retour en nos murs. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 426-429.
2. Lautenschlager S.— Sexually transmitted infections in Switzerland : return of the classics. *Dermatology*, 2005, **210**, 134-142.
3. Fenton KA, Lowndes CM.— Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect*, 2004, **80**, 255-263.
4. Lynn WA, Lightman S.— Syphilis and HIV : a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*, 2004, **4**, 456-466.
5. DiCarlo RP, Martin DH.— The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis*, 1997, **25**, 292-298.
6. Lautenschlager S.— Diagnosis of syphilis clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006, **4**, 1058-1075.
7. Henry F, Devillers C, Szepeituk G, et al.— Chancre mixte, combinaison d'un chancre mou et d'un chancre syphilitique. *Rev Med Liège*, 2009, **61**, 177-178.
8. Don PC, Rubinstein R, Christie S.— Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol*, 1995, **34**, 403-407.
9. Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al.— Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender : results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis*, 2001, **28**, 158-165.
10. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH.— Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*, 1995, **8**, 1-21.
11. Cummings MC, Lukehart SA, Marra C, et al.— Comparison of methods for the detection of *Treponema pallidum* in lesions of early syphilis. *Sex Transm Dis*, 1996, **23**, 366-369.
12. Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT.— Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect*, 2004, **80**, 411-414.
13. Engelkens HJ, ten Kate FJ, Vuzevski VD, et al.— Primary and secondary syphilis : a histopathological study. *Int J STD AIDS*, 1991, **2**, 280-284.
14. Pandhi RK, Singh N, Ramam M.— Secondary syphilis : a clinicopathologic study. *Int J Dermatol*, 1995, **34**, 240-243.
15. Quatresooz P, Blaise G, Piérard-Franchimont C, et al.— La syphilis, la grande simulatrice démasquée. *Dermatol Actual*, 2007, **104**, 6-10.
16. Quatresooz P, Piérard GE.— Skin homing of *Treponema pallidum* in early syphilis. An immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Molec Morphol*, 2009, **17**, 47-50.
17. Quatresooz P, Piérard GE.— Perivascular cuff and spread of *Treponema pallidum*. *Dermatology*, 2009, **219**, 259-262.
18. El Hayderi L, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Faire un faux pas face à des sphilides «de deuxième floraison». *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 420-422.
19. Liu H, Rodes B, Chen CY, et al.— New tests for syphilis : rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*, 2001, **39**, 1941-1946.
20. Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, et al.— Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*, 2003, **79**, 479-483.
21. Young H.— Syphilis. Serology. *Dermatol Clin*, 1998, **16**, 691-698.
22. Nandwani R, Evans DT.— Are you sure it's syphilis ? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS*, 1995, **6**, 241-248.
23. Smith G, Holman RP.— The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J*, 2004, **97**, 379-382.
24. Schmidt BL.— Evaluation of a new particle gel immunoassay for determination of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**, 2833-2835.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be