

Troubles neurocognitifs d'évolution rapide

Dr LUCA BARBAROSSA^a, Dre MARIANGELA GAGLIANO^b, Dr KRISTOF MAJOR^a, Dr OLIVIER ROUAUD^c et Pr CHRISTOPHE BÜLA^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2071-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.802.2071

La syphilis est une maladie à transmission sexuelle dont l'incidence est en constante augmentation ces 10 dernières années en Suisse. Les manifestations cliniques et neurocognitives observées en cas de neurosyphilis symptomatique sont très hétérogènes et peu spécifiques, pouvant mimer des troubles neurocognitifs d'autre origine. Cet article discute des écueils diagnostiques et de prise en charge d'un patient âgé chez lequel un diagnostic de neurosyphilis a été évoqué lors d'une visite à domicile.

Fast-evolving cognitive impairment: a home-based diagnosis

Syphilis is a sexually transmitted disease which incidence increased over the last 10 years in Switzerland. The clinical and neurocognitive manifestations observed in case of symptomatic neurosyphilis can be very heterogeneous and can mimic neurocognitive disorders of other origins. This article discusses the diagnostic and management pitfalls in an older patient whose diagnosis of neurosyphilis was initially suspected during a home visit.

INTRODUCTION

Les recommandations de prise en charge des troubles neurocognitifs (TNC) proposent d'effectuer certains tests de laboratoire de routine chez tous les patients.^{1,2} La recherche d'une neurosyphilis n'est recommandée qu'en présence d'une suspicion clinique.¹ L'incidence de nouvelles infections syphilitiques n'a cependant cessé d'augmenter au cours des 10 dernières années en Suisse (figure 1). Si l'on estime que moins de 5% des personnes infectées développent une neurosyphilis,³ cette manifestation reste un défi diagnostique et, parfois, de prise en charge.

Cet article décrit, en s'appuyant sur une vignette clinique, les écueils diagnostiques et de prise en charge d'un patient âgé chez lequel une neurosyphilis a été suspectée à l'occasion d'une visite à domicile.

^aService de gériatrie et de réadaptation gériatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService de gériatrie, Département de gériatrie, réadaptation et soins palliatifs, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel, ^cCentre Leenaards de la mémoire, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
luca.barbarossa@chuv.ch | mariangela.gagliano@rhne.ch | kristof.major@chuv.ch
olivier.rouaud@chuv.ch | christophe.bula@chuv.ch

VIGNETTE CLINIQUE

M. S. a 75 ans; il est vu à domicile par l'équipe de gériatrie communautaire à la demande de son médecin traitant en raison d'une chute, en contexte de TNC amnésique et attentionnel d'apparition récente (< 12 mois). Ces troubles semblent évoluer plus rapidement depuis environ 2 mois.

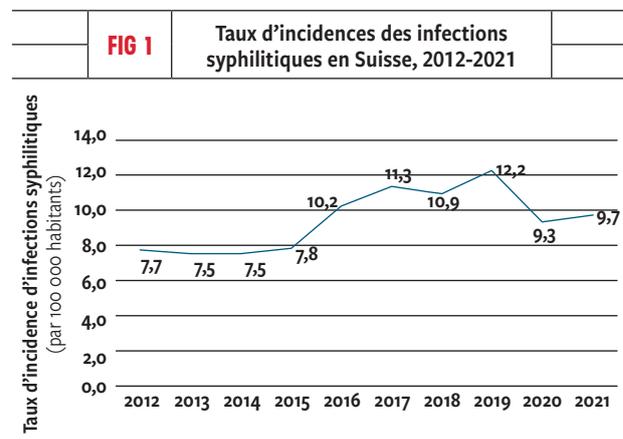
Lors de cette visite, le patient mentionne spontanément des oublis et des difficultés à trouver ses mots. Il n'y a pas d'éléments en faveur d'un trouble thymique.

L'examen bref à domicile a confirmé la suspicion de TNC (MoCA (Montreal Cognitive Assessment) 17/30) en mettant en évidence une désorientation temporelle, un trouble mnésique touchant la mémoire épisodique ainsi qu'un déficit attentionnel modéré. Hormis le status neurologique (discuté plus loin), le reste est sans particularité.

Cette visite a aussi permis de faire la connaissance du compagnon du patient, d'origine brésilienne, qui confirme une évolution plus rapide des TNC au cours des 2 derniers mois, avec notamment des difficultés nouvelles pour les paiements.

QUAND RECHERCHER UNE SYPHILIS?

En Suisse, un dépistage systématique est préconisé chez les femmes enceintes, les donneurs de sang et lors de transplantation d'organe.^{2,4} En outre, il existe des situations considérées comme à risque d'exposition qui justifient un dépistage: un diagnostic récent de maladie sexuellement transmissible, d'une infection par le VIH, d'une hépatite B ou C. Un dépistage



(Source: Bulletin OFSP 48/21).

devrait également être envisagé, selon l'appréciation du clinicien, chez les personnes ayant des comportements à risque (homme ayant des rapports sexuels avec les hommes, prostitué-e-s, etc.)² et lors de la prescription d'une prophylaxie postexposition au VIH.⁴

Le dépistage de la syphilis ne fait donc pas partie des examens de routine d'un bilan de TNC,¹ cependant, une sérologie devrait s'envisager chez les personnes ayant des comportements à risque,^{2,4} comme c'est le cas pour ce patient. Dans ce contexte de TNC d'apparition récente, la notion d'une évolution rapide ajoute un rationnel supplémentaire pour un dépistage.⁵ Mais, avant d'effectuer une sérologie, y a-t-il d'autres manifestations cliniques à rechercher qui pourraient renforcer notre suspicion?

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

L'anamnèse a mis en évidence des céphalées nouvelles, sans photophobie. Le compagnon du patient rapporte également, outre une apathie, des épisodes d'agressivité non connus jusqu'alors chez une personne décrite comme ayant une personnalité plutôt affable.

Au status dirigé, on est surtout frappés par un ralentissement psychomoteur, avec bradykinésie non latéralisée, sans roue dentée ni tremor. Les réflexes ostéotendineux sont diminués aux quatre membres, avec un réflexe achilléen aboli. La démarche est ataxique mais le Romberg négatif. Il y a une légère hypoacusie, qui ne semble pas récente, sans autre atteinte des nerfs crâniens. L'examen est écourté par le patient qui se dit fatigué.

Une IRM cérébrale pratiquée quelques semaines auparavant dans le contexte d'une chute a montré une atrophie corticale à prédominance frontale et temporale bilatérale.

QUELLES MANIFESTATIONS CLINIQUES POURRAIENT FAIRE SUSPECTER UNE NEUROSYPHILIS?

La neurosyphilis correspond à une invasion du système nerveux central qui peut survenir à n'importe quelle phase de l'infection.^{3,6,7} Elle peut être divisée en 2 formes, précoce et tardive (plusieurs années après l'infection) (**tableau 1**).

Forme précoce

Dans sa forme précoce, l'infection touche prioritairement les méninges et les vaisseaux cérébraux. Le tableau clinique est polymorphe, allant d'une méningite (céphalées, nausées, vomissement, état confusionnel) à une méningo-vasculite (jusqu'à l'AVC) avec atteinte de nerfs crâniens, le plus souvent les nerfs optique et auditif. Des études de patients de tout âge avec AVC ischémique aigu dans des zones à haute prévalence de syphilis, au Brésil notamment, rapportent un diagnostic de neurosyphilis dans 1 à 4,7%.⁸ D'autres atteintes neurologiques sont plus rares, dépassant le cadre de cet article. La neurosyphilis peut cependant rester totalement asymptomatique à ce stade, malgré la présence du pathogène dans le LCR.⁸

Forme tardive

Dans sa forme tardive, la neurosyphilis touche principalement les méninges, le parenchyme cérébral (paralysie générale) et la moelle épinière (tabès dorsalis). Ces formes se voient actuellement beaucoup plus rarement que par le passé en raison de l'utilisation large des pénicillines. L'atteinte neurocognitive est hétérogène et se manifeste sous forme de TNC peu spécifiques, avec atteinte clinique diffuse, le plus souvent rapidement progressifs, de troubles psychiatriques et comportementaux (irritabilité, obnubilation, manie, psychose, dépression), de troubles oculaires ou auditifs. On peut retrouver également l'abolition des réflexes ostéotendineux,

TABLEAU 1 Stades, manifestations cliniques et traitements de la syphilis⁴

UI: unités internationales.

Stades	Manifestations cliniques	Traitements
Syphilis primaire (période d'incubation: 10 à 90 jours)	<ul style="list-style-type: none"> Maladie localisée (génitale, muqueuse), ulcération non douloureuse, indurée, adénopathie régionale Neurologique précoce 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de choix: benzathine pénicilline G 2,4 millions UI IM en dose unique Traitement alternatif: doxycycline 100 mg 2 x/j PO pendant 14 j ou ceftriaxone: 1-2 g IV 1 x/j pendant 10-14 j
Syphilis secondaire 4 à 10 semaines après lésion primaire	<ul style="list-style-type: none"> Altération de l'état général, céphalées, fièvre 4 à 8 semaines, adénopathies, éruption cutanée (paumes et plantes) Plus rare: hépatite, atteintes rénales, osseuses (périostites), oculaires Neurologique précoce < 1 an: méningite, méningo-vasculite, syphilis oculaire et auditive, gomme 	
Syphilis latente précoce (< 1 an; 25% récidive)	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatique 	
Syphilis latente tardive (> 1 an)	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> Benzathine pénicilline G 2,4 millions UI IM 1 x/sem pendant 3 sem Doxycycline 100 mg 2 x/j PO pendant 28 j
Syphilis tertiaire	<ul style="list-style-type: none"> Gomme (après 2 à 46 ans d'évolution) Cardiovasculaire (après 20 à 30 ans d'évolution) Neurologique tardive (après 2 à 50 ans d'évolution): paralysie générale, tabès dorsalis 	<p>Obtenir l'avis de l'infectiologue</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement de choix: benzathine pénicilline G 3 à 4 millions UI IV 6 x/j pendant 14 j Traitement alternatif: ceftriaxone 1 à 2g IV 1 x/j pendant 14 j <p>Obtenir l'avis de l'infectiologue</p>

un signe d'Argyll-Robertson, une dysarthrie, une dysgraphie, un tremor et des convulsions.

La présentation de la neurosyphilis est donc très hétérogène et il n'y a pas de clinique typique ou pathognomonique. La présence du tréponème dans le LCR peut être détectée peu de temps après l'infection primaire chez 25 à 30% des patients non traités, sans que ceux-ci ne développent forcément une neurosyphilis symptomatique ultérieure.^{6,8}

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

Même s'ils peuvent faire évoquer une neurosyphilis, les éléments relevés au status neurologique de M. S. restent très peu spécifiques.

Cependant, au vu de l'évolution clinique atypique des TNC chez un patient qui confirme avoir des relations sexuelles avec des hommes, des sérologies VIH et syphilis sont effectuées.

La sérologie pour le VIH est négative mais les résultats de la sérologie pour la syphilis ont révélé des tests tréponémiques (TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutininations Assay) et Ig CLIA) positifs et un test non tréponémique (RPR (Rapid Plasma Reagin)) négatif (tableau 2).

Le patient demande quelle est l'étape suivante.

COMMENT INTERPRÉTER CES RÉSULTATS?

Chez ce patient, la sérologie sanguine est discordante, avec des tests tréponémiques positifs et un test non tréponémique négatif. Une telle constellation pourrait s'observer chez un patient avec une ancienne syphilis traitée qui est guérie.

Une autre possibilité serait une infection très récente, avec une sérologie effectuée avant la montée des anticorps non tréponémiques. Lorsque la situation est compatible avec ce scénario, la sérologie devrait être répétée 2 à 4 semaines plus tard; un test RPR qui devient positif signe alors une syphilis primaire.

Une troisième possibilité, plutôt théorique en Suisse, est une infection par un autre tréponème.

Finalement, la dernière situation à envisager est une syphilis latente tardive, avec un déclin des titres d'anticorps non tréponémiques. La sensibilité des tests non tréponémiques en cas de syphilis latente est en effet estimée entre 50 et

75%.^{8,9} Bien que cette situation semble rare lors d'une neurosyphilis, les données sont hétérogènes et discutables, notamment celles relatives aux critères utilisés pour le diagnostic final de neurosyphilis.¹⁰ Ainsi, certaines études de petits collectifs rapportent une prévalence de sérologie discordante allant de 13 à plus de 50% des patients avec neurosyphilis.¹⁰

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

Chez M. S., il n'y a pas de tests antérieurs ni de notion d'une syphilis traitée. Il n'a pas fait de voyage récent dans une région à risque pour un autre tréponème. Le patient ne rapporte pas de relation sexuelle durant les 3 derniers mois.

Il demande s'il faut encore faire un examen avant d'être traité.

QUELLE EST L'ÉTAPE SUIVANTE?

Si la sérologie tréponémique et non tréponémique de M. S. était concordante, la présence de symptômes et de signes évocateurs d'une atteinte neurologique (même peu spécifiques) poserait l'indication à une ponction lombaire (PL) (tableau 3).^{1,3} Pratiquement, le diagnostic d'une neurosyphilis repose sur la présence d'un test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positif dans le LCR, souvent associé à une protéinorachie > 0,45 g/l et/ou une pléiocytose > 5 à 10 cellules/mm³.

En l'absence de toute manifestation neurologique suspecte, une PL n'est en revanche pas indiquée d'emblée chez un patient avec des tests sérologiques positifs, elle est toutefois préconisée en cas d'atteinte oculaire (uvéite), en présence de signes d'une syphilis tertiaire (gommages, aortite), lors de syphilis latente ou de durée indéterminée chez un patient avec une séropositivité VIH connue,¹¹ et en cas d'échec de traitement pour une forme de syphilis non neurologique.² Chez M. S., la recherche d'une neurosyphilis par PL ne se justifierait bien sûr pas si ses tests sérologiques sanguins étaient négatifs.^{1,3}

Finalement, chez un patient de 75 ans avec des TNC d'évolution relativement rapide, un diagnostic différentiel avec une maladie d'Alzheimer est ouvert. Argumenter à l'aide de biomarqueurs semblerait licite. L'IRM n'est pas discriminante, car on peut observer une atrophie corticale et hippocampique dans les deux pathologies;¹² le PET amyloïde non plus,

TABLEAU 2

Résultats des tests sérologiques chez le patient

Tests	Valeurs	Normes	Interprétation
Dosage Ig CLIA	9,8	0,9-3,1	Positif
TPHA	160	< 80	Positif
RPR	< 2	< 2	Négatif

CLIA: Chemiluminescent Immunoassay; TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutininations Assay; RPR: Rapid Plasma Reagin.

TABLEAU 3

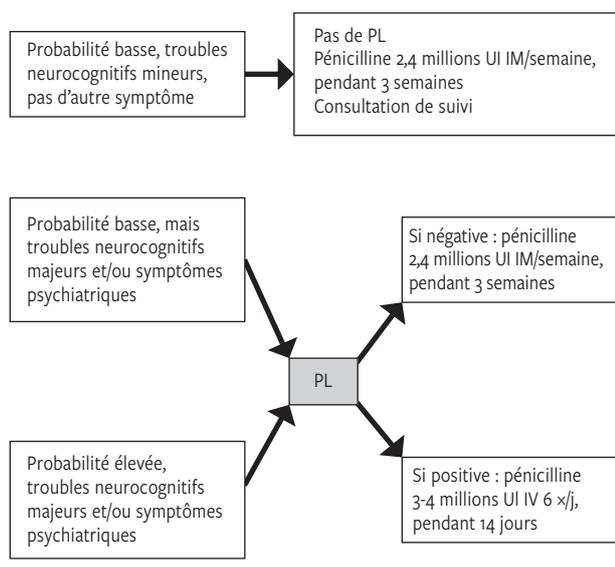
Indications à la ponction lombaire dans le cadre de la syphilis

RPR: Rapid Plasma Reagin; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.

- Signes cliniques évocateurs d'une neurosyphilis
- Atteinte oculaire (uvéite, névrite, chorioretinite) ou auditive¹³
- Suspicion de syphilis tertiaire: aortite syphilitique, atteinte osseuse
- Échec thérapeutique d'un traitement pour une infection par syphilis, défini par l'absence de division par 4 du titre du VDRL ou du RPR à la fin du traitement (6 à 12 mois après celui-ci)
- Syphilis asymptomatique associée à une infection VIH connue avec VDRL $\geq 1,32$ et/ou le taux de CD4 < 350/mm³^{12,13}

FIG 2 Démarche diagnostique et thérapeutique en cas de sérologie syphilitique discordante

PL: ponction lombaire.



car l'inflammation due à la présence du tréponème peut provoquer des dépôts amyloïdes au niveau cérébral.^{13,14} L'examen de choix serait la PL avec analyse des biomarqueurs, car la positivité de la protéine tau phosphorylée est nécessaire pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer alors qu'elle est attendue normale dans la neurosyphilis. Coupler cette analyse aux sérologies pourrait avoir du sens.¹³

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

Une consultation est organisée au Centre de la mémoire pour approfondir l'examen neurologique et neurocognitif, le cas échéant effectuer une PL, mais le patient ne s'y présente pas.

Revu à domicile, il ne souhaite plus effectuer cette consultation et, malgré les explications, refuse une éventuelle PL. Il se dit en revanche prêt à entreprendre un traitement si on le lui conseille.

QUELLE ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE PROPOSER?

La **figure 2** résume les trois options théoriquement envisageables chez un patient avec des tests sanguins discordants. Si la probabilité de neurosyphilis est jugée moyenne ou élevée, comme chez ce patient, une PL devrait en principe être effectuée. Un résultat anormal permet de retenir le diagnostic de neurosyphilis et pose l'indication à un traitement de pénicilline. La ceftriaxone est une alternative possible.⁶

La spécificité du VDRL dans le LCR semble en effet très élevée, mais sa sensibilité est moins bonne, avec des estimations entre 30 à 75%.³ Les tests tréponémiques dans le LCR sont en revanche très sensibles (75-100%) mais peu spécifiques, donc potentiellement utiles pour écarter un diagnostic lorsqu'ils sont négatifs.³

VIGNETTE CLINIQUE (fin)

Au vu du tableau clinico-anamnestique ainsi que d'une adhérence thérapeutique qui n'est pas assurée, il est décidé de débiter un traitement couvrant une éventuelle neurosyphilis (ceftriaxone 1 g/j IV pendant 14 jours).² Le patient opte par la suite pour un placement en long séjour, sans évolution clinique notable.

Avec l'accord du patient, son compagnon est informé du diagnostic et adressé à son médecin traitant pour un dépistage.

Rappelons en effet qu'en Suisse, tout nouveau diagnostic d'infection syphilitique doit faire l'objet d'une déclaration à l'Office du médecin cantonal et les partenaires doivent être informés et testés.¹⁵

CONCLUSION

L'incidence de syphilis est en augmentation constante, de même que le nombre de personnes souffrant de TNC. Il n'est pas rare d'être confronté, chez des patients à risque présentant une symptomatologie neurologique compatible, à une situation de sérologie discordante qui pose des défis de prise en charge. En l'absence d'un gold standard, le diagnostic de neurosyphilis repose malgré tout sur la clinique et, si possible, l'interprétation du LCR. Cela doit guider toute prise en charge.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Si lors d'un bilan de troubles neurocognitifs (TNC), la recherche d'une syphilis ne fait pas partie des examens de routine, une sérologie doit être pratiquée chez les patients à risque en cas de suspicion clinique
- Lors de sérologie discordante, la probabilité d'une neurosyphilis est faible mais cette situation devrait motiver une PL chez les patients à risque qui présentent des TNC
- Le traitement recommandé en cas de neurosyphilis est la pénicilline à haute dose pendant 14 jours, la ceftriaxone pouvant constituer une alternative
- Pour la recherche de la neurosyphilis, il n'y a pas de batterie de tests indiqués en l'absence d'éléments cliniques évocateurs et nous proposons les indications suivantes pour l'effectuation d'une PL chez les patients atteints de syphilis (**tableau 3**)
- Face à une suspicion clinique forte, il vaut la peine de discuter d'un traitement tout court: comme souvent, c'est la clinique qui guide le raisonnement et la prise en charge

- 1 Bürge M, Bieri G, Brühlmeier M, et al. [Recommendations of Swiss Memory Clinics for the Diagnosis of Dementia]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018 Apr;107(8):1-17. German. DOI: 10.1024/1661-8157/a003374.
- 2 Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Mar;35(3):574-88. DOI: 10.1111/jdv.16946.
- 3 *Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1358-63. DOI: 10.1056/NEJMra1906228. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1789. PMID: 31577877.
- 4 Vernazza PL, Rasi M, Ritzler M, et al. The swiss STAR trial – an evaluation of target groups for sexually transmitted infection screening in the sub-sample of women. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 31;150:w20393. DOI: 10.4414/smw.2020.20393.
- 5 Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias – aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jun;18(6):363-76. DOI: 10.1038/s41582-022-00659-0.
- 6 **Chow F. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Aug 1;27(4):1018-39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000982. Update in: *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Oct 1;27(5):1492-1493. PMID: 34623102.
- 7 *Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):845-54. DOI: 10.1056/NEJMra1901593.
- 8 **Hook EW 3rd. Syphilis. *Lancet*. 2017 Apr 15;389(10078):1550-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4. Epub 2016 Dec 18. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 27993382.
- 9 *Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71 Suppl 1:S21-S42. DOI: 10.1093/cid/ciaa306.
- 10 Tuddenham S, Obeng C, Ghanem KG. Neurosyphilis and ophthalmic syphilis in persons with negative rapid plasma reagin and positive treponemal antibody test results. *Sex Transm Dis*. 2015 Jun;42(6):347-9. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000282.
- 11 Itin P, Bosshard PP, Toutous-Trellu L, et al. Syphilis: Diagnostik und Behandlung – Aktualisierte Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Sexuelle Gesundheit. *Swiss Medical Forum*. 2015;19:459-65.
- 12 Mehrabian S, Raycheva M, Traykova M, et al. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2012 Sep 20;12:96. DOI: 10.1186/1471-2377-12-96.
- 13 Luo X, Shi H, Hou L, et al. Different cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-type biomarker Aβ42 between general paresis and asymptomatic neurosyphilis. *Eur J Neurol*. 2015 May;22(5):853-8. DOI: 10.1111/ene.12680.
- 14 Fulop T, Witkowski JM, Bourgade K, et al. Can an infection hypothesis explain the beta amyloid hypothesis of Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci*. 2018 Jul 24;10:224. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00224.
- 15 Office fédéral de la santé publique. Maladies infectieuses et agents pathogènes à déclaration obligatoire. Guide de la déclaration obligatoire 2020. 23 janvier 2020. Disponible sur : www.bag.admin.ch

* à lire

** à lire absolument