

MANIFESTATIONS RÉNALES DE LA SYPHILIS

SALMON A (1), GROSCH S (1), DE WORM S (2), MEEX C (3), JOURET F (1), PAQUOT F (1)

RÉSUMÉ : La syphilis est une pathologie systémique acquise ou congénitale, actuellement en recrudescence en Europe. Les manifestations cliniques de la syphilis sont souvent peu spécifiques et variables au cours du temps. Nous décrivons ici deux présentations rénales de la syphilis survenues chez des patients suivis dans un programme de Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) de prévention contre l'infection VIH. La spécificité de l'atteinte rénale de la syphilis, la mise au point diagnostique et la prise en charge thérapeutique seront discutées dans cet article.

MOTS-CLÉS : Néphropathie - Glomérulonéphrite extra-membraneuse - Syphilis

RENAL MANIFESTATIONS OF SYPHILIS

SUMMARY : Syphilis is an acquired or congenital systemic pathology, currently on the rise in Europe. The clinical manifestations of syphilis are not very specific and variable over time. In this case report, we describe two renal presentations of syphilis in patients followed in a Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) program for the prevention of HIV infection. The specificity of the renal involvement of syphilis, the diagnostic and the therapeutic management will be discussed in this article.

KEYWORDS : Kidney disease - Secondary membranous nephropathy - Syphilis

INTRODUCTION

Depuis 2017, l'équipe d'Infectiologie du CHU de Liège a mis en place un programme de «Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)», qui consiste en un traitement prophylactique contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez un patient non infecté par le VIH ayant des contacts sexuels à risque. Ce traitement ne prévient cependant pas les autres infections sexuellement transmissibles (IST). Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée permettant d'affirmer que l'utilisation de la PrEP en soit responsable, l'incidence des IST est majorée dans ce sous-groupe de patients suivis en PrEP par rapport à la population générale. Ceci pourrait s'expliquer non seulement par les comportements à haut risque de cette population (sans qu'il soit démontré que la PrEP augmente en soi les comportements à risque), mais aussi par un dépistage plus systématique des IST, telles que l'hépatite C (HCV), les infections par le gonocoque, *Chlamydia trachomatis* et la syphilis lors des consultations de suivi.

La syphilis est une pathologie causée par le spirochète *Treponema pallidum*. La syphilis peut être acquise (transmission par voie sexuelle via les muqueuses ou, plus exceptionnellement, via un transfert de sang) ou congénitale (via un passage materno-foetal).

Sur base d'un rapport de Sciensano (Institution publique belge de recherche en santé publique) de juin 2023, on note une augmentation de 80 % des cas de syphilis en Belgique chez les hommes sur la période de 2017 à 2021 (39 cas de syphilis par 100.000 habitants en 2017 contre 71/100.000 habitants en 2021), avec une incidence majoritaire chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (4). Le nombre de diagnostics de syphilis chez les femmes reste, quant à lui, faible et stable (8 cas de syphilis par 100.000 habitants en 2021) (4). Ces données sont similaires aux données européennes et cette recrudescence peut s'expliquer par le développement de comportements à risque nouveaux tels que les rapports sexuels sous influence de substances psychoactives («Chemsex»), ainsi que par la multiplication des sites de rencontre favorisant le multi-partenariat (1, 5). *A contrario*, à l'échelle mondiale, le dernier rapport de la «World Health Organisation» renseigne une diminution de l'incidence des cas de syphilis grâce au développement des stratégies de prévention dans les pays défavorisés (6).

L'évolution naturelle de la maladie est classiquement divisée en trois stades cliniquement actifs associés à des manifestations diverses, raison pour laquelle la syphilis a été surnommée «la grande imitatrice» (1-3, 7, 9). Le stade de la syphilis primaire, manifestation initiale de la maladie, se présente sous forme d'une infection cutanée localisée, appelée chancre, pouvant être difficile à mettre en évidence. La lésion se développe dans les 10 à 90 jours suivant la contamination et peut ponctuellement s'étendre en parallèle à la dissémination du spirochète. Sans traitement, elle guérit spontanément dans les trois à six semaines (2, 3, 7-9). Le stade de la syphilis secondaire apparaît dans les semaines ou les mois suivant l'apparition du

(1) Service de Néphrologie, Dialyse-Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service des Maladies infectieuses et de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Microbiologie clinique, CHU Liège, Belgique.

chancre chez environ 25-30 % des individus non traités; ceux-ci vont développer un tableau d'atteinte systémique variable, comprenant des atteintes cutanées, rénales, hépatiques, articulaires, neurologiques, oculaires ou encore des adénopathies (2, 3, 7-9). Sans traitement, ce stade évolue, dans la majorité des cas, vers un stade asymptomatique latent (2, 3, 9). La syphilis tertiaire affecte environ 10 % des patients non traités. Les manifestations les plus communes incluent l'atteinte du système cardiovasculaire, les atteintes cutanées sous forme de granulomes et des atteintes du système nerveux central (2, 3, 7-9).

Le stade de syphilis latente ou asymptomatique est un diagnostic basé sur les résultats d'un test sérologique positif chez un patient asymptomatique. On le sépare en deux entités en fonction du temps. La syphilis latente précoce concerne les patients ayant une évidence sérologique d'infection à *T. pallidum* acquise dans un délai inférieur à 12 mois, les autres infections asymptomatiques sont considérées comme syphilis latentes tardives. (2, 3, 7).

Le dépistage chez les patients asymptomatiques à haut risque d'infection permet d'identifier des patients aux stades précoces de la maladie. Ceci permet donc d'éviter la progression vers un stade tardif de syphilis et permet également de limiter la transmission interindividuelle. Les tests sérologiques sont réalisés tous les 3 mois dans le cadre du programme PrEP.

Nous détaillons ici deux diagnostics de syphilis avec atteintes rénales découverts chez des patients suivis dans le programme PrEP du CHU de Liège.

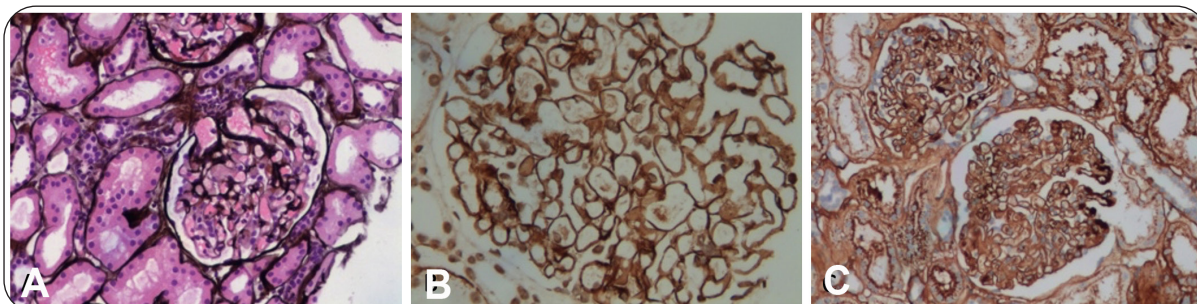
CAS CLINIQUES

Un premier patient âgé de 36 ans, homosexuel sous traitement PrEP en continu (emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil fumarate 245 mg, une fois par jour), se présente avec une histoire de douleurs pharyngées, de nausées et de vomissements, d'aphtose buccale et de lésions prurigineuses sur les membres inférieurs et les parties génitales évoluant depuis une semaine. La biologie initiale documente une cytolyse hépatique (GGT 379 U/L (VN : 12-64 U/L), TGO 73 U/L (VN < 34 U/L) et TGP à 96 U/L (VN : < 55 U/L). La fonction rénale est normale (créatinine sanguine 0,83 mg/dL). Une analyse d'urine de routine est néanmoins réalisée en consultation : elle révèle une protéinurie à 1,878 g/g de créatinine, majoritairement glomérulaire (76 % d'albumine), associée à une

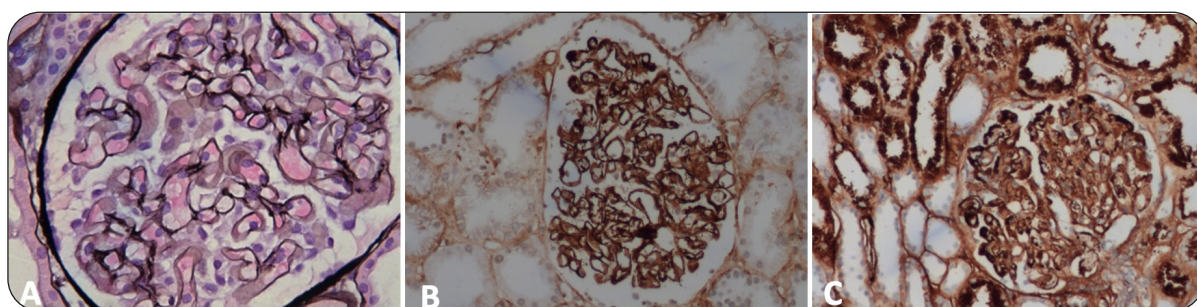
discrète hématurie au sédiment (18 GR/mm³). Le bilan immunitaire (C3, C4, électrophorèse des protéines sériques, anticorps anti-nucléaire (ANA), anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R)) revient normal. Les sérologies hépatites B et C et HIV sont négatives. Les sérologies pour la syphilis sont, par contre, positives (test non tréponémique de la syphilis RPR/VDRL à 64 et test tréponémique de la syphilis à TPHA/TPPA > 20480). Une biopsie rénale est, dès lors, réalisée, objectivant une atteinte glomérulaire compatible avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) de grade II (Figure 1). Le diagnostic de GEM secondaire à la syphilis est donc posé. Un traitement par pénicilline en intra-musculaire 2,4 X 10⁶ U est administré au patient. La protéinurie se normalise après un mois de traitement.

Un second patient, également âgé de 36 ans, homosexuel sous traitement PrEP en continu, est adressé par son infectiologue référent suite au développement d'œdèmes des membres inférieurs et d'un œdème palpébral depuis une semaine. Il signale également une hypoacousie. Au niveau biologique, on note une discrète cytolyse hépatique (GGT 366 U/L (VN : 12-64 U/L), TGO 41 U/L (VN < 34 U/L) et TGP à 22 U/L (VN : < 55 U/L). Un syndrome néphrotique floride est objectivé, associant, comme typiquement, une hypoalbuminémie sévère (albumine à 20 g/L) et une protéinurie majeure de 13 g/g de créatinine non sélective, majoritairement glomérulaire (70 % d'albumine). Le bilan immunitaire (C3, C4, l'électrophorèse des protéines sériques, ANA, ANCA et anti-PLA2R) revient normal. Les sérologies HCV, HBV et HIV sont négatives. Les sérologies pour la syphilis sont réalisées vu les conduites à risque et reviennent positives (syphilis RPR/VDRL à 256 et syphilis TPHA/TPPA > 20480).

Une ponction lombaire est réalisée vu les plaintes auditives et confirme le diagnostic de neurosyphilis. Vu le syndrome néphrotique, une biopsie rénale est réalisée et met en évidence une image de GEM de grade II (Figure 2). Un traitement par pénicilline 24 x 10⁶ U/24H en intraveineux est administré pour une durée de 14 jours vu le diagnostic de neurosyphilis. Le suivi à 14 jours démontre une résolution complète du tableau d'anasarque, mais il persiste une protéinurie d'environ 1 g/g de créatinine. Le contrôle à trois mois montre une normalisation complète de la protéinurie.

Figure 1. Examen en microscopie optique après coloration de Jones

(A) Coloration argentique montrant, au niveau glomérulaire, un aspect un peu enraidé et épaissi des parois des capillaires glomérulaires. De très rares trous (dépôts extra-membranous) sont observés sur les coupes tangentes des membranes basales glomérulaires. Au niveau immunologique, l'immunofixation pour le C1q (B) montre une positivité sous-épithéliale, extra-membraneuse. L'immunofixation pour l'IgG (C) montre la présence de très petits dépôts sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire après immersion à l'huile (dépôts extra-membranous).

Figure 2. Examen microscopique après coloration de Jones

(A) Mise en évidence, au niveau glomérulaire, d'un aspect enraidé des parois capillaires glomérulaires et de quelques trous dans les coupes tangentes des membranes basales glomérulaires. Absence de prolifération endo-capillaire mésangiale ou extra-capillaire. Au niveau immunologique, l'immunofixation pour le C1q (B) et IgG (C) montre une positivité au niveau sous-épithélial (extra-membraneux) avec une nette prépondérance du C1q.

DISCUSSION

ATTEINTE RÉNALE DE LA SYPHILIS

L'atteinte rénale s'exprime au stade dit secondaire de la maladie, caractérisé par une atteinte systémique via une dissémination hémotogène (1-3). Comme illustré au travers des deux cas cliniques, l'expression clinique est variable et souvent peu spécifique comme un rash maculo-papulaire, des adénopathies ou encore des plaintes gastro-intestinales. Elle peut également se manifester sous forme d'un syndrome néphrotique typique qui peut mener à un tableau clinique d'anasarque (2, 3, 10-12). Au moment du diagnostic, le dosage de la protéinurie est variable, mais habituellement de caractère néphrotique, c'est-à-dire > 3 grammes de protéinurie par gramme de créatininurie. Au stade tertiaire de la syphilis, des cas d'infarctus

rénaux ont été rapportés dans les suites d'une aortite syphilitique ayant provoqué la formation de thrombi secondairement embolisés (13).

Du point de vue histologique, l'atteinte rénale s'exprime, le plus fréquemment, sous forme d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Cette dernière peut être associée à un épaississement et à une prolifération mésangiale. En immunofluorescence, on retrouve, typiquement, des dépôts granuleux extra-membraneux d'IgG, de C3 ou parfois un aspect «full house» (positivité de l'ensemble des immunoréactifs (IgG, IGM, IGA, C1q et C3d)) (14). Le diagnostic différentiel à évoquer est alors celui de néphropathie lupique et ce, d'autant plus que la syphilis est parfois associée à une élévation anormale du taux d'anticorps anti-nucléaires (ANA). Quelques cas d'atteintes de type glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), avec ou sans croissants, ont également été rapportés chez des patients syphilitiques (10, 11).

DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

Les différentes techniques pour mettre en évidence *T. pallidum* reposent sur des méthodes directes et indirectes (7-9, 15, 16). Les tests indirects sont des tests sérologiques. Il existe deux types de tests sérologiques pour le diagnostic de la syphilis : le test non tréponémique et le test tréponémique. En Belgique, l'utilisation combinée des deux tests est le gold standard diagnostique et permet d'exclure les faux positifs. Dans les tests reposant sur une réponse humorale, il peut exister des faux négatifs, par exemple en cas d'immunosuppression sévère ou encore en cas d'infection très précoce. Le test «non tréponémique» est basé sur la production d'un anticorps contre l'antigène cardiolipidique, constituant non spécifique de la membrane de *T. pallidum*. Cet anticorps est donc produit par l'hôte en réponse à une infection par *T. pallidum*.

Le CHU de Liège utilise le «Rapid Plasma Reagin test» (RPR) comme test non tréponémique. Outre son utilité diagnostique, il est également utilisé pour évaluer la réponse au traitement antibiotique et faire le diagnostic de réinfection vu la corrélation entre son taux et l'activité de la maladie. Le test «tréponémique» est basé sur la détection d'anticorps spécifiques contre le *T. pallidum*. Le test employé au CHU de Liège est le «*Treponema Pallidum* Particle Agglutination assay» (TPPA). Il est principalement utilisé comme test de confirmation pour vérifier la réaction du test non tréponémique. Il peut également servir d'outil diagnostique en cas d'infection débutante car sa positivité est plus précoce que celle du test non tréponémique. Le test tréponémique reste, par ailleurs, positif en présence d'une syphilis latente ou ancienne.

En ce qui concerne les tests directs, la détection de *T. pallidum* en microscopie à fond noir est basée sur les caractéristiques morphologiques et de mobilité de la bactérie. Ce test opérateur-dépendant et de sensibilité insuffisante n'est plus réalisé en pratique clinique. La mise en évidence de *T. pallidum* par des méthodes basées sur la Polymérase Chain Reaction (PCR) à partir d'un prélèvement histologique n'est pas réalisée au CHU de Liège, mais peut l'être au Centre national de Référence (IMT Anvers).

TRAITEMENT

Le gold standard pour le traitement de la syphilis primaire, secondaire ou au stade latent précoce est l'administration unique de pénicil-

line $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire exposant le tréponème à une concentration d'antibiotique bactéricide pour une durée de 21 à 28 jours (7, 8, 17). Cette thérapeutique permet la résolution de l'atteinte rénale sans traitement immunosuppresseur. Le stade de syphilis tertiaire et le stade latent tardif doivent être traités par l'administration de 3 injections hebdomadaires de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. En cas de contre-indication aux pénicillines, un traitement par tétracyclines ou céphalosporine de troisième génération peut être proposé et une désensibilisation à la pénicilline peut aussi être discutée.

La réponse au traitement est évaluée par l'évolution du titre du test non tréponémique. Bien que les critères définissant une guérison de la syphilis sur base des marqueurs sérologiques ne soient pas clairement établis, une réponse sérologique adéquate est définie par une diminution du titre de ce test de quatre fois dans les 12 mois suivant le traitement de la syphilis primaire ou secondaire (7, 9). En cas de réponse sérologique inadéquate, une réinfection ou un échec du traitement doivent être évoqués et des explorations complémentaires doivent être envisagées comprenant, notamment, une évaluation neurologique (incluant éventuellement la réalisation d'une ponction lombaire) ainsi qu'une réévaluation du statut VIH (7, 8). En cas de poursuite d'une attitude exclusivement attentiste, un suivi clinique et sérologique attentif, au moins annuel, doit être proposé.

CONCLUSION

La syphilis est actuellement en recrudescence dans notre population suite au développement de nouveaux comportements sexuels. Les manifestations cliniques de cette pathologie sont souvent peu spécifiques et variables au cours du temps, le diagnostic doit donc être évoqué chez les populations à risque en cas de manifestation suspecte. L'atteinte rénale s'exprime au stade dit secondaire de la maladie. Nos deux cas cliniques illustrent (a) l'importance de la réalisation d'un sédiment urinaire de routine en cas de suspicion d'un diagnostic de syphilis, même face à une fonction rénale normale, pour dépister une atteinte rénale de la syphilis, ainsi que (b) l'importance de la biopsie rénale pour (i) confirmer le diagnostic d'atteinte rénale secondaire à la syphilis et (ii) évaluer la sévérité de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;**70**:1-187.
2. Shettigar R, Schollum J, Putt T, et al. Renal manifestations of syphilis. *Intern Med J* 2021;**51**:1160-7.
3. Sciaudone M, Rutstein SE, Farel CE. Syphilis-associated acute renal failure and hepatitis in the setting of human immunodeficiency virus coinfection. *Sex Transm Dis* 2019;**46**:816-8.
4. Lecompte A, Vanden Berghe W, Bensemmane S, et al. *Surveillance des infections sexuellement transmissibles. Situation épidémiologique jusqu'au 31 décembre 2021*. Bruxelles, Belgique : Sciensano; 2023. Numéro de rapport: D/2023.14.440/44.
5. Rowley D, Swiecki P, Firlag-Burkacka E et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with early syphilis from three academic centres in Poland, Germany and Ireland: initial findings from the POETS study. *Sex Transm Infect* 2015;**91**:389-94.
6. Tsuboi M, Evans J, Davies EP, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health* 2021;**9**:e1110-8.
7. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;**35**:574-88.
8. CDC. STI Treatment Guidelines, 2021: Syphilis. GA: US Department of Health and Human Services, CDC (Last Reviewed: May 1, 2023 - <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.htm> - Consultation du 20 juillet 2023.
9. Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016;**27**:421-46.
10. Qi A, Fiset PO, Pillozzi-Edmonds L. Syphilis-related rapidly progressive glomerulonephritis: a case presentation. *BMC Nephrol* 2021;**22**:196.
11. Usmael SA, Gebremedhin TA. Atypical presentation of syphilis: Rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Case Rep* 2023;**11**:e06864.
12. Inayat F, Almas T, Bokhari SR, et al. Membranous glomerulonephritis as an uncommon presentation of secondary syphilis: a reminder on therapeutic decision-making in clinical practice. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;**8**:2324709620967212.
13. Spaltenstein M, Humbert F, Vu DL, et al. A case report of CT-diagnosed renal infarct secondary to syphilitic aortitis. *BMC Infect Dis* 2017;**17**:520.
14. Noel L-H. *Atlas de Pathologie rénale*. 1^{ère} ed. Cachan :Lavoisier Médecine Science;2008.
15. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;**16**:45-51.
16. Park IU, Fakile YF, Chow JM, et al. Performance of treponemal tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis* 2019;**68**:913-8.
17. Jespers V, Stordeur S, Carville S, et al. Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care. *Acta Clin Belg* 2022;**77**:195-203.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Salmon A, Service de Néphrologie, Dialyse -Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : Alice.salmon@chuliege.be