

Problèmes d'interprétation

Hépatite syphilitique ou hépatite due à la borréliose?

Dr méd. Birgit Schwacha-Eipper, Dr méd. Yuly Paulin Mendoza, Prof. Dr méd. Jean-François Dufour

Hépatologie, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

Contexte

Treponema pallidum, l'agent pathogène de la syphilis, et *Borrelia burgdorferi*, l'agent pathogène de la borréliose de Lyme (borréliose à tiques), appartiennent à la famille des spirochètes.

La syphilis est une maladie systémique, qui est qualifiée de «caméléon» ou de «grand imitateur». Elle survient à l'échelle mondiale et est majoritairement transmise par voie sexuelle. La maladie peut être transmise au stade primaire, au stade secondaire et au stade de latence précoce par contact direct avec des lésions cutanées et muqueuses, qui surviennent principalement dans la région ano-génitale mais peuvent aussi survenir dans la cavité buccale. Non traitée, la syphilis peut évoluer de manière chronique durant des décennies et se manifester au niveau de multiples organes. Depuis 2001, les cas de syphilis augmentent à nouveau à l'échelle mondiale, particulièrement dans les pays à revenu élevé (dont la Suisse), avant tout en cas d'infection concomitante par le VIH et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) [1]. En 2012, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'il y avait environ 17,7 millions de cas de syphilis dans le monde chez les personnes âgées de 15–49 ans [2].

En Suisse, 733 nouveaux cas de syphilis au total ont été enregistrés en 2016, soit 15% de plus que l'année précédente [3]. Le nombre de nouveaux cas s'élevait ainsi à 9 pour 100 000 habitants. Les chiffres les plus élevés ont été observés dans les régions comptant des proportions élevées de population urbaine et donc de nombreuses personnes ayant un risque accru d'exposition: la grande région de Zurich et la région lémanique. La proportion d'hommes s'élevait à 9%. Parmi les personnes contaminées, 62,3% ont été contaminées via des HSH, 19,9% lors d'un rapport hétérosexuel et une personne a été contaminée lors d'un rapport sexuel entre femmes. Pour les 17,5% de cas restants, le mode de transmission n'était pas connu [3].

La borréliose est une maladie des zones tempérées de l'hémisphère nord et elle survient dans toute la Suisse,

à l'exception des régions situées à une altitude supérieure à 1500 mètres [4, 5]. En Suisse romande, l'incidence de la borréliose de Lyme s'élevait à 9 pour 100 000 habitants dans le canton du Valais et elle atteignait jusqu'à 95 pour 100 000 habitants dans le canton de Neuchâtel [6, 7]. Il est estimé que 6000 à 12 000 personnes contractent chaque année une borréliose de Lyme causée par *Borrelia burgdorferi* [8]. Outre des symptômes non spécifiques, tels que la fatigue, les céphalées, les arthralgies, les myalgies et plus rarement la fièvre, le symptôme le plus fréquent de la borréliose est l'érythème migrant. La valeur prédictive est faible chez les patients ayant uniquement des symptômes non spécifiques, si bien que les diagnostics erronés liés à des résultats faussement positifs des tests sérologiques sont courants [9]. Des élévations légères et non spécifiques des valeurs hépatiques au cours de la phase précoce d'une borréliose sont décrites dans 19–40% des cas et elles disparaissent le plus souvent en l'espace de trois semaines après l'initiation d'une antibiothérapie [10–12].

En raison de la séroprévalence élevée de la borréliose dans la population suisse, particulièrement dans le Plateau, des problèmes d'interprétation peuvent dès lors se poser.

Présentation du cas

Anamnèse

Un homme de 38 ans nous a été adressé par son médecin de famille pour des investigations en raison de valeurs hépatiques élevées. Il avait consulté son médecin de famille il y a trois mois en raison d'une forte fatigue, de douleurs musculaires non spécifiques et de sueurs nocturnes intermittentes ayant persisté durant quatre semaines, accompagnées d'une perte de poids de 5 kg. Le patient a indiqué qu'il consommait un litre de bière par jour, qu'il fumait un paquet de cigarettes par jour et que, depuis un an, il consommait aussi occasionnellement des drogues par voie intranasale. Il avait une relation de couple stable et n'avait pas d'enfants.



Birgit Schwacha-Eipper

En raison d'une sérologie positive pour *Borrelia burgdorferi* (IgM et IgG), les symptômes ont été interprétés comme une borréliose et le patient a été traité par amoxicilline durant dix jours. L'anamnèse n'a pas révélé d'érythème noueux.

Examen clinique et résultats

L'examen physique était sans particularités, avec notamment ni altérations cutanées, ni œdèmes, ni hépatosplénomégalie, ni lymphadénopathie, ni ictère.

Les résultats des analyses de laboratoire rapportées par le patient montraient un hémogramme normal et des paramètres rénaux normaux, mais une valeur de phosphatase alcaline (PAL) de 510 U/l (norme: <98 U/l), une valeur de gamma-glutamyltransférase (γ -GT) de 1044 U/l (norme: <60 U/l), une valeur d'alanine aminotransférase (ALT) de 229 U/l (norme: <35 U/l) et une valeur d'aspartate aminotransférase (AST) de 164 U/l (norme: <35 U/l). La valeur de bilirubine était normale, s'élevant à 16 mmol/l (norme: <21 mmol/l). Les sérologies pour le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le VIH étaient négatives. La sérologie pour le virus de l'hépatite A a montré une infection ancienne. Résultats des tests immuno-enzymatiques: IgG anti-*Borrelia burgdorferi* <25 U/ml, IgM anti-*Borrelia burgdorferi* 33 U/ml (norme: <24 U/ml pour chacun).

Les recherches sérologiques d'anticorps étaient positives pour les anticorps antinucléaires (ANA) avec 1:320 (norme: <1:80), les anticorps anti-muscle lisse (ASMA) avec 1:320 (norme: <1:80) et les anticorps anti-mitochondries (AMA) avec 1:320 (norme: <1:80). Les IgM totales étaient légèrement augmentées (2,74 g/l) et les IgG étaient normales. Par ailleurs, il n'y avait pas d'infections actives par le virus de l'hépatite E, le virus Epstein-Barr ou le cytomegalovirus.

Diagnostic, traitement et évolution

Le test «venereal disease research laboratory» (VDRL) et le test *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA) étaient fortement positifs, avec 1:32 et 1:40 960. Lorsque nous lui avons spécifiquement posé la question, le patient ne parvenait pas à se souvenir d'un moment précis où il a pu être infecté. Au cours des deux dernières années, il a eu plusieurs rapports sexuels non protégés avec des femmes qu'il ne connaissait pas vraiment. Il n'avait jamais constaté d'ulcère ou de lymphadénopathie. Seul un exanthème maculo-papuleux était apparu spontanément au niveau de l'hémithorax droit durant l'été 2018.

Étant donné que le moment de la contamination n'a pas pu être déterminé avec certitude et que la maladie était peut-être présente depuis plus d'un an, nous sommes partis du principe que le patient présentait

une syphilis latente et lui avons administré trois injections intramusculaires de benzathine pénicilline G 2,4 millions d'UI à une semaine d'intervalle. Nous avons interprété la sérologie positive pour *Borrelia burgdorferi* comme un résultat faussement positif dans le cadre d'une réaction croisée avec la syphilis [10].

La partenaire du patient a également été examinée, mais elle était négative.

Lors du contrôle deux mois après le traitement, les symptômes avaient disparu, et les anticorps AMA et ASMA ainsi que la bilirubine, l'ALT et la PAL s'étaient normalisés.

Discussion

Dans le cas présent, le patient souffrait d'une hépatite en tant que manifestation et complication rares d'une syphilis secondaire (fig. 1).

Dans une étude rétrospective conduite avec 112 patients, une hépatite a uniquement été retrouvée chez 2,7% des participants avec syphilis précoce [13]. Un diagnostic et un traitement précoces de la syphilis sont essentiels, d'autant plus que la maladie répond très bien au traitement antibiotique. Toutefois, des évolutions sévères ont également été décrites, dont un cas avec insuffisance hépatique sévère ayant nécessité une transplantation hépatique [14]. En raison de la similitude des deux spirochètes, avec la lipoprotéine liant la laminine TPO751 exprimée à leur surface respective, des résultats faussement positifs ont été décrits [15]. En cas de borréliose manifeste, le test TPHA complémentaire reste le plus souvent négatif [16].

Globalement, les causes de cholestase intrahépatique sont hétérogènes (tab. 1).

La disparité entre des valeurs de PAL nettement augmentées et des valeurs de transaminases modérément augmentées voire pas du tout augmentées aiguille ici le diagnostic. Cette constellation est causée par une infiltration inflammatoire des voies biliaires par les spirochètes [11, 12]. La positivité des anticorps AMA correspond à une positivité des anticorps dirigés contre la cardiolipine (M1). Il existe neuf auto-antigènes mitochondriaux spécifiques (M1–M9). M2 est spécifique de la cholangite biliaire primitive, M1 se retrouve en cas de syphilis [16]. Les élévations des anticorps ASMA pourraient également correspondre à une réactivité croisée entre les anticorps de la syphilis et les auto-antigènes hépatiques voire indiquer une réaction auto-immune avec production d'auto-anticorps dans le cadre de l'infection.

Dans la plupart des cas, l'hépatite syphilitique se manifeste par un exanthème maculo-papuleux au niveau

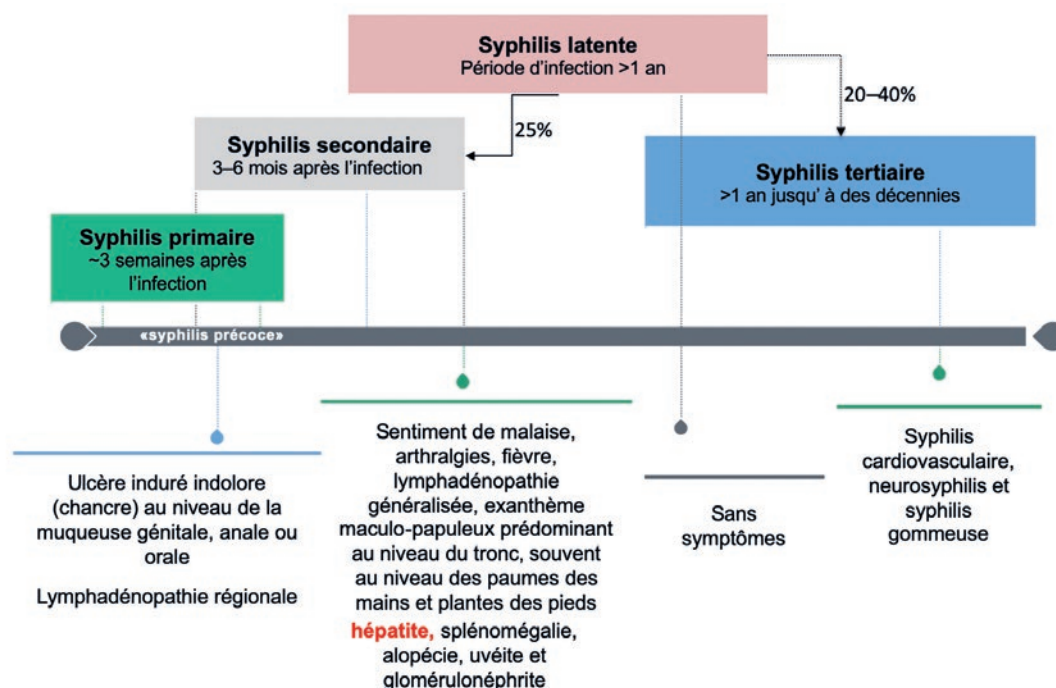


Figure 1: Manifestations cliniques de la syphilis chez les adultes non traités.

du tronc et des extrémités proximales [5], comme ce fut également le cas chez notre patient quelques mois avant la pose du diagnostic d'hépatite syphilitique. En 2004, Mullick a défini les critères diagnostiques de l'hépatite syphilitique comme suit: (1.) valeurs hépatiques accrues, (2.) preuves sérologiques de syphilis, (3.) exclusion d'autres causes de maladies hépatiques, (4.) normalisation des valeurs hépatiques après une antibiothérapie appropriée [13, 17, 18]. Ainsi, notre patient

remplissait tous les critères diagnostiques d'hépatite syphilitique précédemment mentionnés. Nous avons décidé de ne pas réaliser de biopsie hépatique, car le patient présentait déjà une nette amélioration suite au traitement antibiotique. Une biopsie hépatique peut néanmoins être utile pour la pose du diagnostic d'hépatite syphilitique et pour l'exclusion d'autres maladies hépatiques et devrait être envisagée en cas de suspicion d'hépatite syphilitique.

Tableau 1: Diagnostic différentiel de la cholestase intra-hépatique [23].

Sans obstruction mécanique, avec principalement des dommages hépatocellulaires	Pas d'obstruction mécanique, avec dommages hépatocellulaires minimes voire absents	Obstacle mécanique à l'écoulement de la bile	Lésions
Infection aiguë par les virus de l'hépatite A, B, B+D, C, E; virus Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV)	Cholestase gravidique récidivante	Maladies granulomateuses: sarcoïdose, brucellose, tuberculose, schistosomiase, fièvre Q, syphilis secondaire, maladie de Whipple, maladie des griffes du chat	Lésions infiltratives
Hépatite auto-immune	Nutrition parentérale totale	Maladies infectieuses (micro-abcès)	
Hépatite ischémique congestive: syndrome de Budd-Chiari, insuffisance cardiaque	Cholestase intra-hépatique récurrente bénigne	Néoplasies (hépatocarcinome, métastases hépatiques, lymphomes)	
Infections bactériennes: leptospiroses, salmonelloses	Médicaments:	Amyloïdose:	Lésions primaires
– Cholangite biliaire primitive (CBP)	– Œstrogènes et stéroïdes anabolisants	– Syndrome hémophagocytaire	
– Cholangite sclérosante primitive (CSP)	– Amoxicilline-acide clavulanique, cloxacilline, fluconazole, nitrofurantoïne, kétoconazole	– Maladie du greffon contre l'hôte	
Origine héréditaire:	– Propafénone, warfarine, méthylidopa	– Cholangite biliaire primitive (CBP)	
– Maladie de Wilson	– Sulfonamides, clofibrate	– Cholangite sclérosante primitive (CSP)	
– Déficit en alpha-1-antitrypsine	– Azathioprine, cyclosporine, anti-inflammatoires non stéroïdiens		
	– Antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, phénytoïne		

Correspondance:

Dr méd.

Jean-François Dufour

Hépatologie

Universitätsklinik für

Viszerale Chirurgie und

Medizin

Inselspital

Freiburgerstrasse 18

CH-3010 Bern

jean-francois.dufour[at]

insel.ch

Dans une revue systématique de la littérature, les patients adultes atteints d'hépatite syphilitique présentaient des altérations non spécifiques, avec infiltration de cellules inflammatoires dans la veine porte ou les lobes hépatiques (87,2%), nécrose hépatocellulaire (45,5%), granulome à cellules géantes multinucléées (20%), cholestase (49,0%) et fibrose (18,2%). L'identification des spirochètes peut être difficile et elle a été possible dans 66% des cas par coloration immunohistochimique ou coloration de Warthin-Starry [19].

Lors des contrôles de suivi à 6, 12 et 24 mois, les titres d'anticorps au test VDRL devraient diminuer de quatre fois. Si ce n'est pas le cas, une infection par le VIH et une atteinte du système nerveux central (SNC) devraient à nouveau être exclues.

Si la syphilis n'est pas diagnostiquée au stade précoce, il y a un risque de progression vers une syphilis tardive. Un cas non traité sur huit évolue vers une syphilis tardive, qui se manifeste après 10–20 ans [20]. Durant la période de latence, il y a un risque de propagation, car les tréponèmes sont hautement infectieux [21, 22]. Les conséquences tardives de la syphilis sont la survenue d'altérations tissulaires granulomateuses avec tendance à l'ulcération (gommages), qui peuvent toucher n'importe quel organe. En cas d'atteinte du SNC, il est question de stade IV ou de neurosyphilis. Une syphilis cardiovasculaire est associée à une mésaortite et à des anévrismes aortiques.

La syphilis devrait précocement entrer en ligne de compte lors de l'évaluation des patients infectés par le VIH et/ou avec des facteurs de risque sexuels qui présentent des anomalies des tests hépatiques et, compte tenu de la morbidité et de la mortalité considérables qui s'observent lorsque le diagnostic n'est pas posé et que le traitement simple et efficace n'est pas mis en œuvre, la syphilis devrait être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel des hépatites d'étiologie incertaine.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré de ne pas avoir des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08811>.

L'essentiel pour la pratique

- En cas de mise en évidence d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi*, une infection à tréponèmes doit être exclue. Cela vaut tout particulièrement lorsqu'un érythème migrant fait défaut.
- Le cas présenté ici montre qu'une infection à tréponèmes devrait également être envisagée en cas d'hépatite d'origine indéterminée, notamment en cas d'infection par le VIH concomitante et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), ainsi qu'en cas de disparité entre des valeurs élevées de phosphatase alcaline et les transaminases.
- La syphilis présente également une incidence croissante dans les pays développés comme la Suisse et elle ne devrait dès lors pas être manquée.