

# Neurosyphilis prenant l'aspect d'une encéphalite auto-immune chez un homme de 52 ans

Adrian Budhram M.D., Michael Silverman M.D., Jorge G. Burneo M.D., M.Sc.S.P.

■ Cite as: JAMC. Le 24 juillet 2017; vol. 189 : p. E962-965. doi : 10.1503/cmaj. 17190

Un homme de 52 ans, en couple depuis longtemps avec un autre homme, a été amené en consultation pour agitation, confusion et troubles de l'élocution depuis environ deux semaines. À l'examen, ses signes vitaux étaient normaux, mais il était agité et présentait une aphasie globale. On n'a noté aucun autre déficit focal à l'examen neurologique. Au Service des urgences, il a présenté devant témoin des convulsions tonico-cloniques généralisées et on lui a administré une dose de charge de phénytoïne. L'activité convulsivante a cessé, mais son agitation, sa confusion et son aphasie ont persisté.

Six mois plus tôt, il avait été hospitalisé pour agitation, désorientation et aphasie apparues un mois après un épisode de vertige. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau avait alors révélé un hypersignal en T<sub>2</sub> au niveau du thalamus et du lobe temporal gauche médian (figure 1). Un électroencéphalogramme (ÉEG) pendant cette hospitalisation initiale avait révélé un ralentissement temporel postérieur gauche, sans activité convulsivante. Une ponction lombaire avait montré des signes d'inflammation dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), avec numération leucocytaire à  $72 \times 10^6$  cellules/L et 86 % de lymphocytes (normale  $0-5 \times 10^6$  cellules/L), taux élevé de protéines à 1 260 (normale 200-400) mg/L et taux de glucose normal. Les tests de culture bactérienne et la recherche de l'herpès simplex par réaction en chaîne de la polymérase sur le LCR étaient négatifs, tout comme le test de dépistage du VIH sérique. La sérologie rhumatologique, paranéoplasique et auto-immune, y compris les anticorps antirécepteurs n-méthyl-d-aspartate (NMDAR), anticanaux potassiques (VGKC), antiacide glutamique décarboxylase (GAD), anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-CV2 et anti-amphiphysine, ne présentait comme particularité qu'une séropositivité anti-GAD, avec un titre faible de 2,5 (normale < 1,0) U/mL.

Durant cette hospitalisation, son état s'était amélioré sans antimicrobien ni immunothérapie et il avait reçu son congé avec un suivi en consultation externe d'orthophonie pour de légères difficultés à trouver ses mots. Trois mois plus tard, toutefois, il était admis de nouveau avec agitation, confusion et aphasie. Un nouvel ÉEG a alors montré une activité convulsivante intermittente (figure 2) et on a commencé à lui administrer du lacos-

## POINTS CLÉS :

- Le taux de syphilis a augmenté au Canada ces dernières années.
- La neurosyphilis précoce se présente en général sous la forme d'une méningite ou d'une maladie méningovasculaire, tandis que la neurosyphilis tardive provoque en général une démence ou un tabes dorsalis.
- La neurosyphilis peut dans de rares cas prendre l'aspect d'une encéphalite auto-immune, et la reconnaissance de cette maladie est cruciale pour assurer un diagnostic exact et l'instauration rapide d'une antibiothérapie.
- Il faudra procéder à d'autres études pour déterminer si des mécanismes immunologiques participent à ce tableau atypique de neurosyphilis.

amide 200 mg et du lévétiracétam 500 mg, par voie orale, deux fois par jour. L'activité convulsivante à l'ÉEG a cessé, mais son agitation, sa confusion et son aphasie ont persisté. Une autre IRM cérébrale lors de cette seconde hospitalisation a montré une atrophie de l'hippocampe gauche sans anomalie du signal. Le dosage des anticorps anti-GAD sériques s'est révélé positif, avec un titre faible de 1,9 U/mL, et une nouvelle ponction lombaire a donné des résultats similaires à ceux décrits précédemment. Aucune antibiothérapie empirique n'a été administrée. Étant donné le déclin neurologique subaigu avec convulsions, anomalie des signaux au lobe temporal médian à l'IRM initiale et

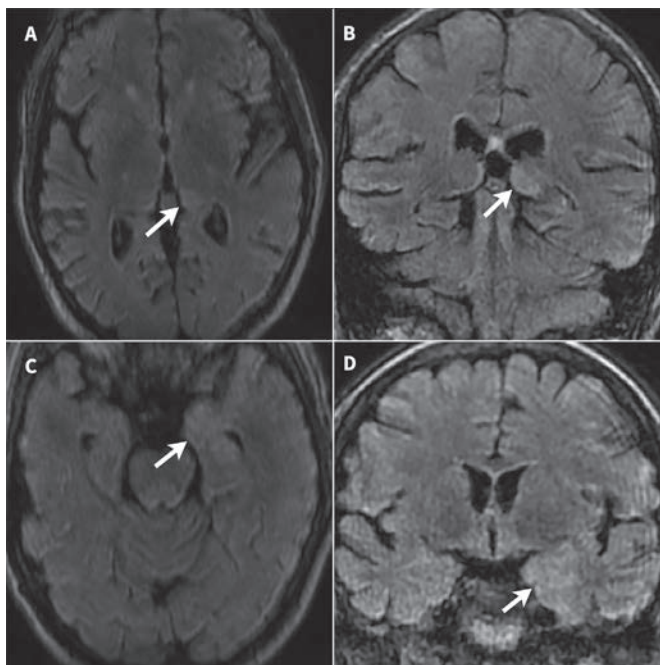
La section Études de cas présente de brefs rapports de cas qui illustrent clairement certaines notions pratiques. On accorde la préférence aux tableaux courants de maladies importantes, mais rares et aux tableaux inhabituels, mais importants de problèmes courants. Les articles commencent par une présentation du cas (500 mots au maximum) et sont suivis d'une explication de la pathologie sous-jacente (1000 mots au maximum). On encourage l'ajout d'éléments visuels (p. ex., tableaux sur les diagnostics différentiels, les caractéristiques cliniques ou les approches diagnostiques). Lors de la soumission, il faut inclure le consentement éclairé des patients pour publication de leur étude de cas. Voir renseignements pour les auteurs, à l'adresse [www.jamc.ca](http://www.jamc.ca).

présence d'anticorps anti-GAD sériques, un diagnostic d'encéphalite auto-immune a été envisagé. Il a reçu pendant cinq jours 0,4 mg/kg par jour d'immunoglobulines intraveineuses, ce

qui a donné lieu à une amélioration substantielle; il a pu retourner à la maison, avec son conjoint.

Compte tenu de sa réponse antérieure à l'immunothérapie, nous avons commencé un traitement de cinq jours par immunoglobulines intraveineuses à raison de 0,4 mg/kg par jour, au cas où ses symptômes seraient dus à une encéphalite auto-immune. Il a aussi reçu un traitement de sept jours par pipéracilline-tazobactam pour une pneumonie d'aspiration possible après sa convulsion. Nous avons remarqué une certaine amélioration de son agitation et de son élocution. Toutefois, à la lumière des symptômes récurrents et de son titre d'anticorps anti-GAD relativement faible, nous avons révisé notre diagnostic provisoire d'encéphalite auto-immune. La reprise de la ponction lombaire (sa troisième) montrait toujours des signes d'inflammation au niveau du liquide céphalo-rachidien, avec une numération leucocytaire de  $31 \times 10^6$  cellules/L (65 % de lymphocytes) et un taux élevé de protéines à 1 669 mg/L. Son indice IgG (immunoglobuline G) au niveau du LCR était élevé et on observait la présence de bandes oligoclonales évocatrices d'une production d'anticorps intrathécaux compatible avec l'encéphalite auto-immune. Toutefois, le dosage des anticorps anti-GAD dans le LCR était négatif.

Nous voulions aussi écarter le diagnostic de neurosyphilis, qui faisait encore partie des diagnostics différentiels en l'absence de tests sérologiques à cet effet pendant ses précédentes hospitalisations. Le test immuno-enzymatique sérique automatisé pour le tréponème et le test d'agglutination sérique des particules de tréponème pâle étaient réactifs et le test rapide de la réagine plasmatique était à 128; quant au VDRL quantitatif sur le LCR, il était à 16, confirmant la neurosyphilis. Le patient n'avait aucun antécédent de tests ou traitements pour la syphilis. Son conjoint de longue date était séronégatif à l'égard de la syphilis. Une anamnèse ciblée et l'examen des organes génitaux et de la peau n'ont



**Figure 1 :** Imagerie par résonance magnétique montrant une anomalie du signal au niveau du thalamus et du lobe temporal gauche médian chez un homme de 52 ans atteint de neurosyphilis. L'imagerie par résonance magnétique en séquence pondérée T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) montre la présence d'hypersignaux au niveau du thalamus dorsomédial gauche sur les images axiale (flèche A) et coronale (flèche B). On observe aussi la présence de subtils hypersignaux au lobe temporal gauche antéro-médian sur les images axiale (flèche C) et coronale (flèche D).



**Figure 2 :** Électroencéphalogramme montrant le déclenchement d'une convulsion temporo-occipitale gauche dans un contexte de neurosyphilis en T5-O1 et O1-O2 (cercle), avec propagation tout le long du lobe temporal gauche.

### Encadré n° 1 : Critères diagnostiques d'une possible encéphalite auto-immune<sup>1</sup>

Le diagnostic peut être posé lorsque les trois critères suivants sont présents :

- Déclenchement subaigu de déficits de la mémoire de travail, état mental altéré ou symptômes psychiatriques
- Au moins l'un des critères suivants :
  - Nouvelles anomalies focales du système nerveux central
  - Convulsions ne pouvant être expliquées par un trouble convulsivant déjà connu
  - Pléiocytose du liquide céphalo-rachidien
  - Caractéristiques à l'IRM évocatrices d'une encéphalite, y compris hypersignal séquence T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) très limité à l'un des deux ou aux deux lobes temporaux médians.
- Exclusion raisonnable des autres causes possibles, y compris infectieuses, comme encéphalite herpétique, encéphalite à HHV-6, maladie de Whipple du système nerveux central, encéphalite à VIH et neurosyphilis

révélé aucun signe de syphilis primaire ou secondaire, et le signe d'Argyll-Robertson était absent au moment de son hospitalisation. Il a reçu 4 millions d'unités de pénicilline G cristalline aqueuse par voie intraveineuse toutes les quatre heures pendant 30 jours.

À l'examen de suivi six mois plus tard, nous avons constaté une amélioration clinique soutenue, et n'avons noté que de légères difficultés neurocognitives. À la reprise du test rapide de la réagine plasmatique, le taux était quatre fois moins élevé, à 32. La reprise des tests sur le LCR a révélé une numération leucocytaire de seulement  $5 \times 10^6$  cellules/L (100 % de lymphocytes) et une légère élévation des protéines à 619 mg/L, et le VDRL quantitatif du LCR était revenu à 8, confirmant la réponse au traitement antimicrobien.

## Discussion

Nous présentons ici un cas inhabituel de neurosyphilis ayant pris l'aspect d'une encéphalite auto-immune (encadré no 1)<sup>1</sup> qui a rarement été rapporté dans la littérature<sup>2,3</sup>. L'encéphalite auto-immune arrive au deuxième rang des causes les plus fréquentes d'encéphalite avec anomalies du lobe temporal, après l'encéphalite herpétique<sup>4</sup> et est donc un diagnostic naturellement envisagé chez les patients comme le nôtre. Plusieurs observations importantes tirées de notre étude de cas peuvent aider à prévenir les erreurs de diagnostic dans l'éventualité rare ou des patients souffriraient de neurosyphilis et présenteraient un tableau similaire, en plus d'apporter un éclairage sur la pathogenèse de ce tableau inhabituel.

Tant notre équipe que les médecins précédents de notre patient avaient avancé un diagnostic provisoire initial d'encéphalite auto-immune, en partie en raison des résultats positifs au dosage des anticorps sériques anti-GAD. Toutefois, la maladie neurologique liée aux anticorps anti-GAD est associée à des titres sériques élevés (habituellement, de plus du centuple comparativement aux patients atteints de diabète de type 1) et à la

### Encadré n° 2 : Stades cliniques de la syphilis<sup>2</sup>

- Syphilis précoce
  - Syphilis primaire : Se manifeste typiquement par un chancre indolore au point d'inoculation, après une période d'incubation d'environ trois semaines
  - Syphilis secondaire : Fait référence à une maladie systémique accompagnée d'un érythème qui affecte généralement la paume des mains et la plante des pieds, fièvre, malaise et autres symptômes, tels que pharyngite, plaques sur les muqueuses des semaines ou des mois après l'inoculation.
  - Syphilis latente précoce : Fait référence à une syphilis asymptomatique diagnostiquée au moyen de tests sérologiques dans l'année qui suit l'inoculation
- Syphilis tardive
  - Syphilis tertiaire : Fait référence aux manifestations de la maladie survenant plus de 1 à 30 ans suivant l'inoculation et affecte l'appareil cardiovasculaire, ou maladie gommeuse
  - Syphilis latente tardive : Fait référence à la syphilis asymptomatique diagnostiquée au moyen de tests sérologiques plus d'un an après l'inoculation
- Neurosyphilis (peut survenir à n'importe quel stade de l'infection)
  - Neurosyphilis précoce : Survient dans les mois à quelques années suivant l'inoculation, le plus souvent sous la forme d'une méningite ou d'une maladie méningovasculaire
  - Neurosyphilis tardive : Survient des années voire des décennies après l'inoculation, affecte typiquement le cerveau (démence) ou la moelle épinière (tabes dorsalis)

synthèse intrathécale de l'anticorps anti-GAD dans le liquide céphalo-rachidien<sup>1,5</sup>; un faible titre de séropositivité isolé devrait justifier une investigation plus poussée des autres causes d'encéphalite. Un indice IgG élevé et des bandes oligoclonales étaient présents dans le LCR de notre patient, ce qui pourrait étayer un diagnostic d'encéphalite auto-immune<sup>1</sup>. Les médecins devraient garder à l'esprit, toutefois, que la production d'anticorps intrathécaux peut aussi s'observer avec plusieurs autres infections du système nerveux central, y compris la neurosyphilis<sup>3</sup>.

Notre patient a répondu deux fois à l'immunothérapie, y compris par une amélioration initiale substantielle après les immunoglobulines intraveineuses en l'absence d'antibiothérapie. La présence d'une production d'anticorps intrathécaux et la réponse à l'immunothérapie dans ce cas soulèvent la possibilité de mécanismes immunologiques susceptibles d'avoir contribué au tableau clinique de notre patient. Cela est appuyé par le fait que même si la neurosyphilis survient souvent chez les personnes VIH-positives, les patients atteints d'une neurosyphilis qui prend l'aspect d'une encéphalite auto-immune sont en général indemnes du VIH<sup>3</sup>. Il faut donc peut-être un système immunitaire compétent pour que ce tableau inhabituel de neurosyphilis s'observe et vienne brouiller la frontière entre une atteinte du SNC bactérienne et à médiation immunitaire. On ignore s'il y a un rôle pour l'immunothérapie dans les cas de neurosyphilis prenant l'aspect d'une encéphalite auto-immune, et cette question vaut également pour les cas inhabituels de patients traités par antibiothérapie qui présentent une aggravation neurologique attribuée à une réaction de type Jarisch-Herxheimer au

niveau du LCR2. L'interface entre encéphalite infectieuse et auto-immune intéresse beaucoup la neurologie depuis quelques années, comme en témoigne la découverte de l'encéphalite anti-NMDAR déclenchée par l'encéphalite herpétique<sup>6</sup>. La poursuite de la recherche dans ce domaine pourrait élucider les mécanismes complexes de la maladie chez les patients comme le nôtre.

## Diagnostic et traitement de la neurosyphilis

Le taux de syphilis infectieuse a doublé au Canada, passant de 2,9 par 100 000 en 2003 à 5,8 par 100 000 en 2012<sup>7</sup>. L'encadré no 2 résume les stades de la maladie<sup>2</sup>. La neurosyphilis peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'infection; la neurosyphilis précoce se manifeste en général par une méningite ou une maladie méningovasculaire, et la neurosyphilis tardive cause en général la démence ou le tabes dorsalis<sup>2</sup>.

De tout temps, les tests non tréponémiques (VDRL et test rapide de la réagine plasmatique) ont servi au dépistage de la syphilis, suivi des recherches du tréponème (test d'agglutination sérique des particules de tréponème pâle, recherche d'anticorps anti-tréponémiques par immunofluorescence absorbée) pour confirmer l'infection. Récemment, cette approche a été inversée au Canada, et la plupart des laboratoires utilisent d'abord des tests immunoenzymatiques/chimioluminescents automatisés pour le tréponème afin de dépister la syphilis, suivis d'épreuves de confirmation par dosages non tréponémiques, et d'un second dosage tréponémique pour réduire le risque de faux positifs<sup>8</sup>. Si l'épreuve sérologique est positive chez un patient que l'on soupçonne de souffrir de neurosyphilis, la ponction lombaire est essentielle pour mesurer les anomalies du LCR confirmant une maladie neuro-invasive (numération leucocytaire  $\geq 5 \times 10^6$ /VDRL du LCR positif)<sup>2</sup>.

Le partenaire exclusif de notre patient depuis plus de 30 ans avait des résultats négatifs au test sérique de syphilis, et il a affirmé ne pas avoir eu de rapports sexuels extraconjugaux. Il est donc possible que le patient ait contracté la syphilis plus de 30 ans auparavant; elle serait alors classifiée comme une neurosyphilis tardive. Un suivi des contacts n'a pas été nécessaire dans ce cas selon les lignes directrices de l'Agence de la santé publique du Canada, parce que la neurosyphilis tardive est non infectieuse et n'est pas une maladie à déclaration obligatoire<sup>9</sup>.

Conformément aux lignes directrices de l'Agence de la santé publique du Canada, notre patient a reçu de fortes doses de pénicilline G-cristalline aqueuse par voie intraveineuse pour sa neurosyphilis<sup>9</sup>.

La réussite de l'antibiothérapie est confirmée par l'amélioration ou la stabilisation clinique, le déclin de la numération leucocytaire du LCR à six mois et la résolution de toutes les anomalies au niveau du LCR à deux ans<sup>2</sup>. Notre patient a obtenu une amélioration clinique soutenue après son traitement, les analyses sérologiques et du LCR ayant confirmé la réponse. Malheureusement, certaines séquelles neurocognitives ont persisté, probablement en raison d'une atteinte neuronale permanente, illustrée par l'atrophie des structures du lobe temporal médian à l'IRM.

À la lumière de notre expérience, nous suggérons d'envisager un dépistage de la syphilis chez les patients que l'on soupçonne de souffrir d'une encéphalite auto-immune, surtout s'ils ont des anomalies du lobe temporal à la neuro-imagerie, afin d'éviter un retard diagnostique dans les cas atypiques comme le nôtre. Les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis recommandent aussi aux personnes VIH-positives et aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes actifs sexuellement de subir un dépistage de la syphilis au moins une fois l'an<sup>10</sup>.

## Références

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
2. Marra CM. Neurosyphilis. Waltham (MA): UpToDate; 2017. Available: [www.uptodate.com/contents/neurosyphilis](http://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis) (accessed 2017 May 18).
3. Scheid R, Voltz R, Vetter T, et al. Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses. *J Neurol* 2005;252:1129-32.
4. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015;60:1377-83.
5. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
6. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013;81:1637-9.
7. Totten S, MacLean R, Payne E. Infectious syphilis in Canada: 2003-2012. *Can Commun Dis Rep* 2015;41-02. Available: [www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmct/15vol41/dr-rm41-02/surv-3-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmct/15vol41/dr-rm41-02/surv-3-eng.php) (accessed 2017 May 18).
8. Levett PN, Fonseca K, Tsang RS, et al. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26(Suppl A):6A-12A.
9. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Section 5 — Management and treatment of specific infections — Syphilis. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2016. Available: [www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-10-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-10-eng.php) (accessed 2017 May 18).
10. 2015 STD Treatment Guidelines: Screening recommendations and considerations referenced in treatment guidelines and original sources. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [updated 2016]. Available: [www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm](http://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm) (accessed 2017 May 18).

**Intérêts concurrents :** Jorge G. Burneo déclare avoir reçu une subvention de recherche et des bourses de formation d'UCB Canada, de l'Institut Neurologique de l'Ontario et d'Épilepsie Ontario pour d'autres travaux et il a fait partie de comités consultatifs pour Sunovion et UCB Canada. Aucun autre intérêt concurrent déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

**Affiliation :** Départements de sciences neurologiques cliniques (Budhram, Burneo) et de médecine (Silverman), École de médecine Schulich, Université Western, London (Ontario) Canada

**Collaborateurs :** Adrian Budhram a rédigé l'ébauche du manuscrit. Michael Silverman et Jorge G. Burneo l'ont révisé sur le plan du contenu intellectuel. Tous les auteurs ont approuvé la version définitive pour publication et s'en portent garants.

**Remerciement :** Nous remercions le Dr Richard Chan qui a révisé le manuscrit.

**Correspondance :** Adrian Budhram, [adrian.budhram@medportal.ca](mailto:adrian.budhram@medportal.ca)