

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida Saad Dahleb

Faculté de Médecine de Blida

Département de PHARMACIE

THEME :

Les maladies sexuellement transmissibles.

Mémoire de fin d'études

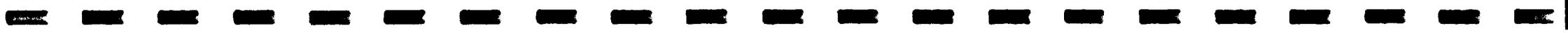
**PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présenté par :

**Ziguedrane Hayet
Makhlouf Ibtissem**

Encadré par :





Remerciements

On remercie avant tout Dieu, le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force, la patience et le courage pour dépasser toutes les difficultés pour arriver à terminer ce mémoire.

Un grand merci à la pharmacienne Mameche Selma, pour son aide ainsi à Mme Abdoun Intissar pour ces encouragements.

A nos enfants..

I. Table des matières

I.INTRODUCTION .	1
II.GENERALITES SUR LES IST :	1
A.RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'APPAREIL GENITAL :	2
1.L'APPAREIL GENETAL FEMININ :	2
2.L'APPAREIL GENETAL MASCULIN:	3
III.DEFINITION DES MST :	4
IV.CLASSIFICATIONS DES MST :	5
A.-Les infections sexuellement transmissibles les plus courantes en Afrique :.....	6
V.SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DES MST :	7
A.MODE DE TRANSMISSION :	7
B.Facteurs de risque des IST	8
C.Épidémiologie :	8
VI.Les maladies sexuellement transmissibles :	9
A.La syphilis	9
1.Définition et stade clinique :	9
2.Stade clinique et mode de transmission	13
3.Agent responsable	14
4.Structure antigénique	14
5.Diagnostic biologique :	15
6.Traitement	20
B.Gonococcies .	22
1.Epidémiologie :	23
2.Clinique :	23
3.Diagnostic	23
4.Traitement	24
C.Chlamydiae	25
1.Epidémiologie	25
2.Clinique	25
3.Diagnostic	26
4.Traitement	26
5.Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre.....	27
D.Les papillomavirus :	28
1.Complications :	28
2.Condylomes plans du col et cancer du col utérin	29
3.Diagnostic des infections à HPV	30
4.Traitement des verrues et des condylomes	30

E. LES VIRUS DE L'HERPÈS, OU HERPES SIMPLEX VIRUS	31
1. Complications :	32
2. Le diagnostic au laboratoire de virologie des infections à HSV- 2	36
3. Traitement	39
F. Les hépatites	39
1. LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB ou HBV)	39
2. LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (HCV)	51
G. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise (SIDA)	57
1. Epidémiologie	58
2. Clinique	58
3. Diagnostic	60
4. Traitement	62
VII. Prévention :	63
VIII. Conclusion :	64

I. INTRODUCTION .

De nombreuses maladies humaines sont dues à l'action d'agents pathogènes microscopiques qui se développent au sein d'un tissu ou d'un organe. Ces germes sont d'origine bactérienne, virale, mycosique ou protozoaires qui causent des infections ou maladies infectieuses.

Parmi ces infections, les infections sexuellement transmissibles représentent un problème de santé publique en raison de leur fréquence élevée dans le monde ainsi qu'en raison des complications et des séquelles qu'elles entraînent : stérilité, grossesse extrautérine, cancer du col de l'utérus, infections congénitales.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2015) chaque jour, plus d'un million de personnes contractent des infections sexuellement transmissibles (IST).

L'organisation estime que, chaque année, 357 millions de personnes contractent l'une des quatre IST suivantes : chlamydie (131 millions), gonorrhée (78 millions), syphilis (5,6 millions) et trichomonase (143 millions). Elle estime également que plus de 500 millions de personnes vivent avec une infection par le virus de l'herpès simplex (HSV) et plus de 290 millions de femmes ont une infection à Papillomavirus humains (VPH), l'une des IST les plus courantes.

II. GENERALITES SUR LES IST :

Dans les années 1990, l'appellation MST (pour maladies sexuellement transmissibles) était d'usage courant. Depuis 1999, le terme MST est peu à peu remplacé par celui d'infections sexuellement transmissibles (IST) car le terme infection plutôt que maladie prend mieux en compte le fait que certaines sont asymptomatiques (E.pilly 2002)

Chaque jour, plus d'un million de personnes contractent une infection sexuellement transmissible (IST).

On estime que, chaque année, 357 millions de personnes contractent l'une des quatre IST suivantes : chlamydie, gonorrhée, syphilis ou trichomonase.

Plus de 500 millions de personnes sont atteintes du virus responsable de l'herpès génital (HSV2).

Plus de 290 millions de femmes souffrent d'une infection à papillomavirus humain (VPH) (1).

Dans la majorité des cas, les infections sexuellement transmissibles sont asymptomatiques ou s'accompagnent de symptômes bénins qui ne sont pas reconnus comme ceux d'une IST.

Les infections comme l'herpès génital (HSV de type 2) et la syphilis augmentent le risque de contracter le VIH.

Plus de 900 000 femmes enceintes ont été infectées par la syphilis en 2012 ce qui a provoqué des complications dans 350 000 cas pouvant aller jusqu'à des mortinaissances (2).

Dans certains cas, les IST peuvent avoir de graves conséquences sur la santé reproductive allant au-delà des conséquences immédiates, telles que la stérilité, ou la transmission des infections de la mère à l'enfant.

La résistance aux médicaments, en particulier ceux contre la gonorrhée, est une menace majeure pour la réduction de l'impact des IST dans le monde.

1.2.2. Les infections sexuellement transmissibles

Les infections sexuellement transmissibles se transmettent plus facilement à la femme qu'à l'homme du fait des particularités anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin. Dans certains cas, chez la femme, elles sont peu symptomatiques, voire asymptomatiques, et ont tendance à se manifester à un stade tardif.

1.2.2.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est totalement distinct de l'appareil urinaire (figure1). Il comprend deux parties :

la partie supérieure qui constitue le site stérile, est représenté par : les ovaires et les trompes de Fallope, la cavité utérine et l'endocol,

et la partie inférieure de l'appareil, contaminé par une flore microbienne abondante et variée comprend : l'exocol, le vagin et la vulve.

et variée comprend : l'exocol, le vagin et la vulve.

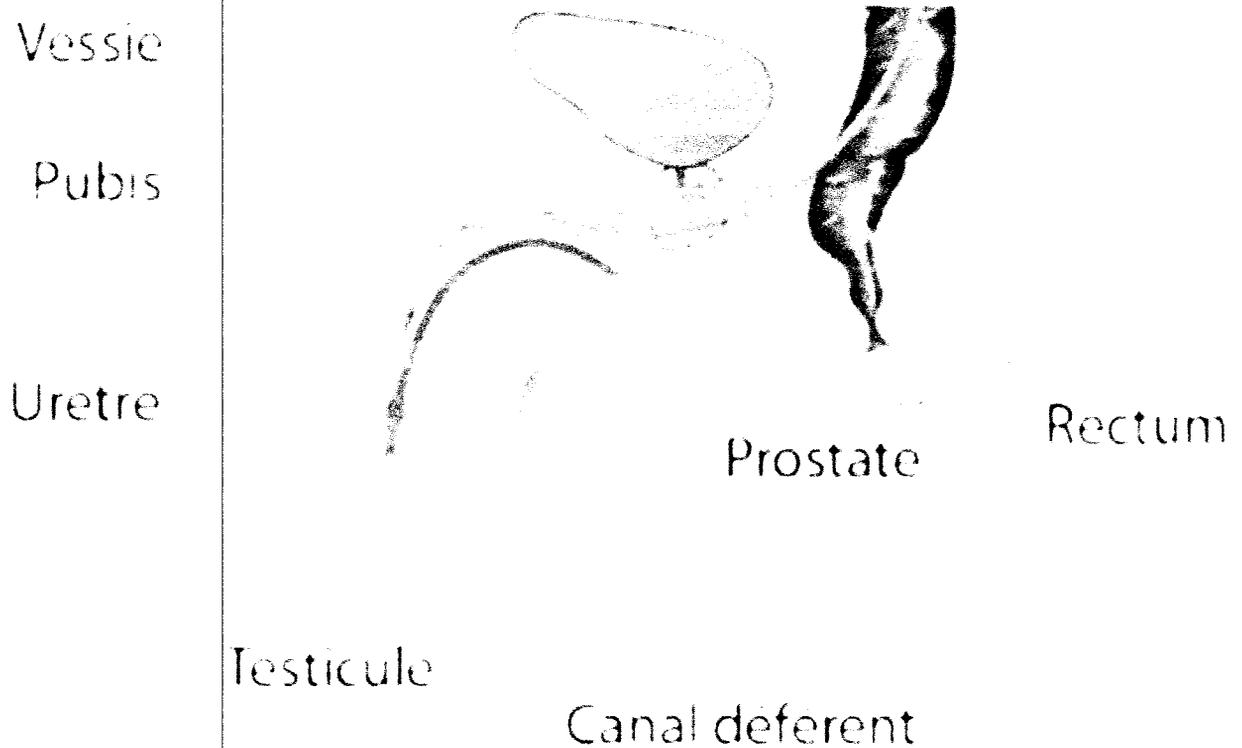


Figure2 : schéma représentant l'appareil génital masculin.

III. DEFINITION DES MST :

Une maladie sexuellement transmissible est une infection qui se transmet entre partenaires au cours de différentes formes de rapports sexuels, quel que soit leur mode : génital, uro-génital, ano-génital (Kamalebo L. ; 2013). Ces infections sont causées par des virus, des bactéries, des champignons microscopiques ou des protozoaires.

Les infections sexuellement transmissibles (dites aussi les maladies: MST), ce sont des maladies infectieuses qui se transmettent par voie sexuelle, outre cette voie, certaines se transmettent par voie sanguine ou périnatale.

Les infections sexuellement transmissibles concernent toutes les infections transmises de façon exclusive ou non par voie sexuelle (au cours des rapports sexuels) responsable d'une infection gynécologique ou générale.

IV. CLASSIFICATIONS DES MST :

On peut classer les infections sexuellement transmissibles de deux façons :

- soit en se référant à leur agent causal:

Selon les agents infectieux responsables, il en existe plus de 20 ils peuvent être des bactéries, des virus, des parasites, des champignons, ou des ectoparasites, dont:

- ✓ des IST causées par des bactéries :

- *Neisseria gonorrhoeae*

(Gonococcie) : Vulvovaginite, cervicite, urétrite, rectite, endométrite, salpingite, bartholinite, Infection néonatale

- *Chlamydia trachomatis* : Cervicite, urétrite, endométrite, salpingite (aiguë, chronique), Infection néonatale. Lymphogranulomatose, vénérienne

- *Treponema pallidum* : Syphilis.

- *Haemophilus ducreyi* : Chancre mou.

- *Gardnerella vaginalis* : Vaginite, urétrite, salpingite

- ✓ des IST causées par des virus :

- Herpès simplex 1 et 2 : Herpès génital, herpès néonatale.

- Human papilloma virus : Condylome, dysplasie.

- Virus de l'hépatite B : Hépatite.

- Poxvirus : Tumeur bénigne

- VIH 1 et 2 : SIDA.

- ✓ des IST causées par des protozoaires :

- *Trichomonas vaginalis* : Vaginite, urétrite

- ✓ des IST causées par des champignons

- *Candida* : Vaginite.

- ✓ des IST causées par des ectoparasites :

- *Sarcoptes scabiei* : Gale.

- *Phthirus pubis* : Morpion (phtiriase du pubis).

- soit en se référant à leurs manifestations cliniques (symptômes), ainsi nous pouvons avoir :
 - ✓ des IST à écoulement (apparition d'un écoulement anormal au niveau génital) :
 - Urétritechez l'homme. -Cervico-vaginitechezlafemme
 - ✓ des IST à ulcération (existence de boutons et/ ou de plaies au niveau de l'appareil génital) :
 - Syphilis.
 - Chancremou
 - Donovase(ou granulomeinguinal).
 - Lymphogranulomatosevénérienne.
 - Herpès génital.
 - ✓ *ISTsansatteinte génitale apparente :
 - HépatiteviraleBet C.
 - SIDA.

3.2.2.2. Les infections sexuellement transmissibles (IST)

Dans tous les pays du monde, les IST sont en augmentation, surtout après l'explosion épidémique du SIDA. Actuellement, en Algérie et sur le plan étiologique c'est le gonocoque qui est le plus fréquemment en cause, suivi de chlamydia trachomatis.

En Afrique nous trouvons essentiellement :

- Les IST à écoulement :
 - Chlamydie (Chlamydia trachomatis).
 - Gonococcie (Neisseriagonorrhoeae).
 - Trichomonase (Trichomonas vaginalis).
- Les IST à ulcération :
 - Chancre mou (Haemophilusducreyi).
 - Herpès génital (Herpes simplex (VHS)).
 - Syphilis (Treponema pallidum).
 - Condylomes (HumanPapilloma Virus).

V. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DES MST :

Ces IST se transmettent lors de rapports sexuels non protégés, mais certaines peuvent aussi être contractées lors d'une grossesse ou d'un accouchement. La syphilis peut aussi se transmettre au contact de sang contaminé.

Si elles ne sont pas diagnostiquées ni traitées à temps, elles peuvent entraîner de graves complications et des séquelles à long terme, comme des maladies neurologiques et cardiovasculaires, l'infertilité, des grossesses extra-utérines et des fausses couches, et également augmenter le risque de contracter le VIH.

On connaît plus d'une trentaine de bactéries, virus et parasites qui se transmettent par voie sexuelle. Pour la plus grande part, l'incidence des maladies sexuellement transmissibles est liée à 8 de ces agents pathogènes. Sur ces 8 infections, 4 peuvent être guéries la syphilis, la gonorrhée, la chlamydie et la trichomonase. Les 4 autres sont des infections virales incurables: l'hépatite B, le virus de l'herpès (*herpes virus simplex* ou HSV), le VIH, et le papillomavirus humain (VPH).

Les traitements peuvent atténuer ou modifier les symptômes ou la maladie dus aux infections virales dont on ne peut pas guérir.

Les infections sexuellement transmissibles se transmettent principalement par contact cutané lors d'un rapport sexuel, vaginal, anal ou oral. Elles peuvent aussi se propager par d'autres voies, comme les transfusions sanguines. Un grand nombre d'IST, notamment la chlamydie, la gonorrhée, l'hépatite B primaire, l'infection à VIH et la syphilis, se transmettent aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse et à l'accouchement.

On peut avoir contracté une IST sans présenter pour autant de symptômes apparents. Parmi les symptômes les plus courants des MST figurent les pertes vaginales, les écoulements urétraux ou brûlures chez l'homme, les ulcérations génitales et les douleurs abdominales.

Les facteurs habituellement retrouvés sont :

- un bas niveau socio-économique ;
- la multiplicité des partenaires ;
- des rapports sexuels non protégés ;
- le jeune âge et la précocité des rapports ;
- le tabac, la drogue, l'alcool ;
- la prostitution, la population carcérale ;
- l'existence d'une première IST.

Il n'existe pas de chiffres précis concernant les infections sexuellement transmissibles (IST) dans le monde. La raison en est que toutes les IST ne sont pas à déclaration obligatoire et que, même dans ce cas, moins d'une IST à déclaration obligatoire sur dix est déclarée. Par ailleurs, les critères diagnostiques ne sont pas toujours univoques, et dans certains cas, en l'absence de germe identifié, ce sont des marqueurs indirects qui sont utilisés (taux de grossesses extra-utérines, taux de stérilité tubaire).

Chaque jour, plus d'un million de personnes contractent une IST et on estime que, chaque année, 500 millions de personnes contractent l'une des quatre IST suivantes : chlamydie, gonococcie, syphilis, trichomonase (OMS 2013). Il existe de grandes variations selon les pays avec un taux particulièrement élevé dans les pays en voie de développement.

Les principaux germes pathogènes en cause dans les IST sont : Papilloma virus humain (HPV), Herpes simplex virus (HSV), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*

Dans le monde :

Chaque jour, plus d'un million de personnes contractent une infection sexuellement transmissible (IST).

On estime que, chaque année, 357 millions de personnes contractent l'une des quatre IST suivantes : chlamydie, gonorrhée, syphilis ou trichomonase.

Plus de 500 millions de personnes sont atteintes du virus responsable de l'herpès génital (HSV2).

Plus de 290 millions de femmes souffrent d'une infection à papillomavirus humain (VPH) (1).

Dans la majorité des cas, les infections sexuellement transmissibles sont asymptomatiques ou s'accompagnent de symptômes bénins qui ne sont pas reconnus comme ceux d'une IST.

Les infections comme l'herpès génital (HSV de type 2) et la syphilis augmentent le risque de contracter le VIH.

Plus de 900 000 femmes enceintes ont été infectées par la syphilis en 2012 ce qui a provoqué des complications dans 350 000 cas pouvant aller jusqu'à des mortinaissances.

VI. Les maladies sexuellement transmissibles :

La syphilis est une maladie infectieuse due à *Treponema pallidum*, sexuellement transmise et contagieuse.

La sensibilité de la bactérie à divers antibiotiques, pris éventuellement pour tout autre chose, et notamment à la pénicilline, explique la diminution considérable de son incidence, la bénignité des formes précoces et l'extrême rareté des formes graves tardives.

A ce tableau presque idyllique, il convient d'apporter trois réserves :

- la persistance de la syphilis primo-secondaire (notamment dans les populations défavorisées) laisse toujours planer un risque de syphilis congénitale ;
- l'agressivité et la moins bonne réponse au traitement de la syphilis contractée par un sujet séropositif pour le VIH ;
- la réapparition, depuis 2000, des cas de syphilis, notamment chez les sujets infectés par le VIH.

Elle est marquée, après 3 semaines environ d'incubation silencieuse, par l'apparition du chancre au point d'inoculation du tréponème et par son adénopathie satellite. Le chancre est contagieux car il fourmille de tréponèmes. Il atteint son développement maximum en une à deux semaines, puis régresse spontanément. Au début de la roséole, il a disparu ou presque complètement disparu.

(1) Le chancre

Le chancre est :

- une exulcération ou une ulcération génitale (la nuance est subtile) plus ou moins profonde ; de 5 à 15 mm de diamètre en moyenne ;
- unique plus souvent que multiple ;
- induré. C'est le seul caractère séméiologique vraiment évocateur, il se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération qui ne fait qu'un bloc avec l'induration sous-jacente. Ceci apparaît d'autant plus surprenant quand la surface de la lésion est propre ;
- indolore.

Il siège :

- chez l'homme : assez électivement dans le sillon balano-préputial (et peut n'être apparent qu'après décalottage), plus rarement sur le gland ou sur le fourreau ;
- chez la femme : le plus souvent sur la partie externe de la vulve (petite lèvre, grande lèvre, fourchette), mais il peut être vaginal et, comme il est indolore, il passe alors volontiers inaperçu .
- une situation à la marge anale, voire à l'extrémité du canal anal, est commune aux deux sexes.

(2) Adénopathie inflammatoire

Un chancre externe est toujours associé à une adénopathie inflammatoire dans le territoire de drainage lymphatique : creux inguinal, mais il faut être fin clinicien pour distinguer, au sein des adénopathies inguinales banales, la ou plutôt les adénopathies spécifiques de la syphilis, un peu grosses et sensibles. En revanche, il faut insister sur le fait qu'une adénopathie volumineuse et très inflammatoire évoque beaucoup plus un chancre mou ou une très rare lymphogranulomatose vénérienne qu'une syphilis. Lorsque le chancre est profond (anal, vaginal), l'adénopathie satellite est elle-même profonde et non décelable à l'examen clinique.

Elle est marquée spontanément par plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques de quelques semaines ou mois, ceci sur une durée de deux ans en

moyenne. A ces « floraisons » s'associent des signes généraux et viscéraux d'intensité variable, qui témoignent de la diffusion systémique du tréponème.

(1) Roséole syphilitique et syphilides papuleuses

La roséole syphilitique est la première floraison de la syphilis. Elle passe souvent inaperçue car elle est peu intense et transitoire (7 à 10 jours).

Les floraisons suivantes, souvent regroupées sous le nom de syphilides papuleuses, sont d'aspect sémiologique beaucoup plus polymorphe, mais la lésion élémentaire en est presque toujours une papule, ce qui oriente l'enquête diagnostique du clinicien.

La roséole syphilitique ne doit pas être confondue avec une banale virose.

Ses macules (taches) érythémateuses, de 5 à 15 mm de diamètre, disséminées sur le tronc, sont souvent pâles et passent volontiers inaperçues. Elles peuvent ainsi être confondues avec celles d'une toxidermie, d'une virose ou d'une « intoxication alimentaire ». L'absence de signe fonctionnel et la régression spontanée de l'éruption expliquent la relative rareté du diagnostic à ce stade.

A l'inverse les syphilides papuleuses secondaires entraînent toujours une consultation.

Elles siègent aussi bien sur le visage que sur le tronc et les membres et sont au nombre de quelques unités à plus d'une centaine.

Il est classique d'en souligner le polymorphisme et donc leur difficulté diagnostique. En fait, celui-ci est facilité par certaines caractéristiques de l'éruption : sous la squame, la croûte, l'ulcération, la nécrose, on trouve toujours la lésion élémentaire qui est une papule volontier de couleur « cuivrée ». Les éruptions papuleuses sont peu nombreuses, et la seule constatation de papules évoque systématiquement une syphilis. La fameuse collerette de Bielt, fine desquamation circulaire périlésionnelle, n'est ni constante, ni spécifique.

Les sillons naso-géniens et mentonniers sont fréquemment atteints, donnant un faux aspect d'éruption acnéiforme.

(2) Syphilides palmo-plantaires

Les syphilides palmo-plantaires ne sont pas papuleuses mais infiltrées. Elles siègent électivement à cheval sur les plis palmaires. Leur aspect et leur topographie suffisent à porter le diagnostic. Elles font seulement discuter, chez les sujets non caucasiens, les taches hyperpigmentées physiologiques des plantes. Elles sont inconstantes et souvent modestes, alors même que l'éruption tronculaire et des membres est profuse. Leur absence n'élimine donc pas le diagnostic de syphilis secondaire. Leur présence est extrêmement évocatrice.

(3) Syphilides génitales et périnéales

Les syphilides génitales et périnéales sont, en général, multiples, papulo-érosives, souvent macérées. Elles sont très contagieuses. La découverte de tréponèmes par examen direct du frottis, obtenu par grattage de leur surface, est facile, alors que cet examen est négatif lorsque l'on prélève des papules non érodées.

Toutes ces lésions sont parfaitement indolentes et non prurigineuses.

A ces signes cutanés caractéristiques, s'associent d'autres symptômes et signes généraux.

(4) Autres symptômes

Symptômes cutané-phanériens plus trompeurs :

- fausse perlèche (papule commissurale fendue en deux et non simple fissure sans relief du fond du pli) ;
- lésions d'allure séborrhéique des sillons naso-géniens ;
- papules acnéiformes du menton ;
- dépapillation en aire de la langue (plaques fauchées) ;
- dépilation des sourcils ;
- alopecie récente faite de plusieurs aires incomplètement déglabrées sur un cuir chevelu intact (dite en « fourrure mitée »).

(5) Signes généraux

Les syphilides papuleuses secondaires témoignent de la dissémination de l'infection et peuvent donc s'accompagner de signes généraux, parfois sévères :

- fièvre pouvant atteindre 39°-39°5 C ;
- céphalées ;
- syndrome méningé ;
- raucité de la voix ;
- polyadénopathies ;
- hépato-splénomégalie ;
- polyarthralgies ;
- douleurs lancinantes « osseuses » (dites ostéocopes) ;
- altération plus ou moins profonde de l'état général .

La première moitié du XXème siècle a été marquée en Occident par deux pandémies, celle de la syphilis et celle de la tuberculose. Aujourd'hui, la syphilis est devenue rare en pays développé, car les grandes campagnes contre le SIDA ont, à partir de 1985, promu le **préservatif comme moyen de prévention contre le VIH** et, par la même occasion, contre l'agent de la syphilis. Ainsi, contractée aujourd'hui la syphilis, témoigne d'une sexualité à risque: partenaires sexuels multiples, usage de drogues dures, prostitution " sauvage ". Par contre en zone tropicale, elle reste de transmission élevée.

- ✓ **Transmission sexuelle:** La transmission sexuelle est la plus fréquente. Elle suppose le contact intime de deux muqueuses dont l'une est infectée. Les pratiques sexuelles expliquent qu'un chancre puisse être localisé ailleurs que sur les organes génitaux, par exemple dans la sphère bucco-orale ou dans la région anale. La syphilis est très contagieuse pour le partenaire à certains stades de son évolution naturelle, principalement *via* les lésions muqueuses : au stade primaire de chancre et au stade secondaire des syphilides muqueuses érosives.
- ✓ **Transmission materno-foetale**
 Durant la grossesse par passage transplacentaire du tréponème à partir du 4-5ème mois. Dépistage systématique par sérodiagnostic et traitement de toute syphilis active durant le premier trimestre de la grossesse. Contamination possible du nourrisson lors de l'accouchement à partir d'un chancre génital maternel.

- ✓ **Contaminations accidentelle:** professionnelle, seule envisageable (vitalité des tréponèmes très faible en dehors de l'organisme) si examen médical du sujet syphilitique "à main nue".

Au sein du complexe *T. pallidum*, **trois sous-espèces** sont individualisées par hybridations des ADNs :

1/ *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* ou "tréponème pâle", agent de la **syphilis vénérienne**,

2/ *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* est l'agent du "**pian**" de distribution tropicale et subtropicale.

3/ *Treponema pallidum* subspecies *endemicum* est l'agent de la syphilis endémique non vénérienne ou "**bejel**",

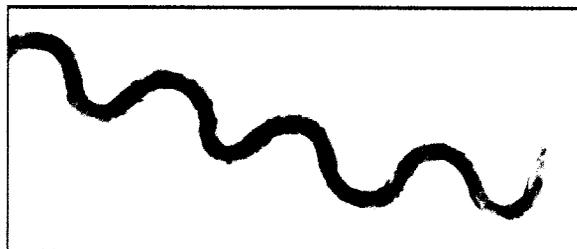
limitée aux régions désertiques. Ces **trois sous-espèces** diffèrent par leur pathogénicité chez l'homme et chez

l'animal d'expérience.

4/ Enfin *Treponema carateum* est l'agent de la "**pinta**" ou "caraté" observée épisodiquement en Amérique Centrale et du Sud, et ne constituant pas un problème de santé publique.

Treponema pallidum est donc l'agent de la **syphilis, maladie de répartition mondiale connue depuis l'antiquité**. C'est une affection **strictement humaine à transmission vénérienne (MST)**, évoluant alors en trois phases, et transplacentaire. La sensibilité de la bactérie à divers antibiotiques, pris éventuellement pour tout autre chose, et notamment à la pénicilline G, explique la diminution considérable de son incidence, la bénignité des formes précoces et l'extrême rareté des formes graves tardives.

- ✓ **Morphologie** : germe long (20 à 30 microns), se présentant comme une spirale serrée et régulière (aspect de ressort de stylo à bille), très fin (observation au microscope à fond noir



ou par coloration argentique) "prenant" mal le Gram (d'où le nom de *T. pallidum* ou "pâle"). Il s'agit d'une structure de paroi de type Gram négatif.

✓ **Non cultivable** (survie de quelques heures dans le milieu de Nelson) mais multiplication dans le testicule de **lapin**. Micro-aérobie.

✓ **Antigènes :**

- antigène cardio-lipidique. Très largement distribué : *T. pallidum*, autres tréponèmes pathogènes, tréponèmes saprophytes et de nombreux tissus animaux (dont le **coeur**, d'où son nom...)
 - antigène de groupe, protéique, commun aux tréponèmes
 - antigènes protéiques spécifiques de *T. pallidum*.
 - antigène d'enveloppe spécifique de *T. pallidum* et des autres tréponèmes "non cultivables", responsables de "syphilis non vénériennes" ou "cutanées "
- Potentiel immunogène médiocre. Pas d'induction d'une réponse protectrice, mais une simple immunité de surinfection pendant la maladie (ce qui n'a pas d'intérêt pratique). Existence d'une immunité de surinfection entre le pian et la syphilis.

Il sera évoqué en présence de certains signes cliniques et dans un contexte épidémiologique particulier. Il repose en routine sur les **méthodes sérologiques**. Les **méthodes directes** restent l'apanage de structures spécialisées. L'**approche moléculaire** relève encore de la recherche appliquée

Mise en évidence du micro-organisme ou de ses constituants (protéines ou acides nucléiques).

(1) Indications

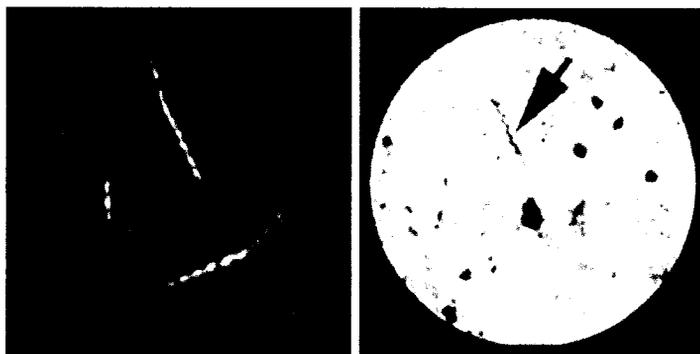
Ulcération ou érosion génitale, anale ou buccale chez un sujet en période d'activité sexuelle avant tout traitement antibiotique. Lésions secondaires (plaques muqueuses, syphilides

cutanées) ; LCR (forme neurologique) ; pour les formes congénitales : liquide amniotique, bulles de pemphigus, mucus nasal, LCR.

(2) Méthodes
d'observation

✓

Microscope à fond noir: recherche de bactéries spirales à la mobilité caractéristique. Difficile de bien distinguer *T. pallidum* des tréponèmes saprophytes (*T. denticola*, *T. refringens*) **risque de faux positif** pour localisations buccales et anales. Sensibilité variable: jusqu'à 80 % (observateur, prélèvement pauvre en tréponèmes). Très pratiquée dans les centres spécialisés, car rapide, de bonne fiabilité et peu coûteuse.



✓

. **Immunofluorescence:** Méthode sensible qui distingue *T. pallidum* des tréponèmes saprophytes.

✓

Test d'infectivité du lapin: Méthode directe la plus sensible (près de 100 % chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiotique). **Non praticable en routine** ; intérêt pour évaluation des approches moléculaires du diagnostic.

✓ **PCR :** en cours d'évaluation (gènes codant pour des protéines de membrane). Intérêt pour les formes congénitales, neurologiques et les ré-infections

Il s'agit de la mise en évidence des anticorps induits par l'infection dans le sérum ou LCR. En raison de l'existence d'une phase sérologiquement muette en début d'infection, deux examens sont demandés à 15 jours d'intervalle. Mais il n'y a pas de différenciation entre les

anticorps dues aux tréponématoses non vénériennes (pian, bejel, pinta) et ceux dus à la syphilis.

Deux grands groupes de réactions sérologiques sont pratiquées selon l'antigène utilisé

- Réactions à antigène non tréponémique (antigène cardiolipidique)
- Réactions à antigène tréponémique.

(1) Les réactions à antigène non tréponémique VDRL (Veneral Disease Reagent Laboratory)

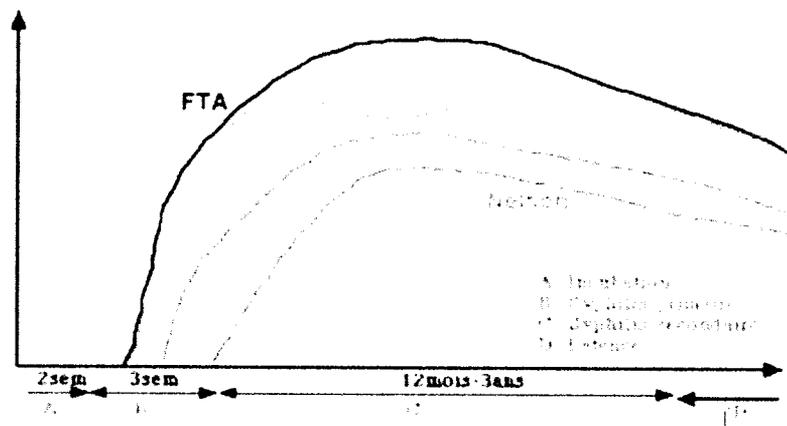
✓

Principe: agglutination passive avec un antigène cardiolipidique d'origine animale et commun avec *T. pallidum*. Les résultats sont rendus en croix (de 1 à 4) en fonction de l'intensité de la réaction. Titrage effectué par dilutions du sérum de raison 2.

✓ **Cinétique des**

anticorps: Le VDRL se positive après FTA et TPHA. C'est la première technique à se négativer après traitement: bon marqueur de suivi de l'efficacité thérapeutique.

Faux positifs :
Grossesse,
mononucléose
Infectieuse,
collagénoses.



(2) Les réactions à antigène tréponémique :(TPHA, FTA, NELSON, ELISA)

1- TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay)

Principe: hémagglutination passive d'hématies sensibilisées avec un antigène extrait de *T.pallidum*. Résultat obtenu en 1-3 heures. Dépistage à la dilution du 1/80, puis titrage de raison 2 en cas de positivité.

Cinétique des anticorps: Le TPHA se positive vers 3-4ème semaine après le début de l'infection (environ 1 semaine après l'apparition du chancre). Reste le plus souvent positif chez un malade guéri.

2- FTA (Fluorescent Treponemal Antibody Test)

Principe : immunofluorescence de *T. pallidum* fixés sur lame. Anticorps détectés par antiglobuline marquée avec un fluorochrome. Dépistage au 1/200. Technique de confirmation en cas de dépistage positif. Sensibilité augmentée par adsorption des sérums par des tréponèmes saprophytes non pathogènes (souche Reiter) : FTA-Abs.

Cinétique des anticorps: Cinétique identique au TPHA avant traitement. Se négative après traitement dans la majorité des cas.

3 - Test immuno-enzymatique ou ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

Principe: antigènes purifiés de *T.pallidum*, ou protéines recombinantes. En évaluation par rapport aux méthodes classiques (VDRL, TPHA, FTA)

4- Test d'immobilisation des tréponèmes (TPI) ou test de Nelson

Technique de référence, mais quasiment plus réalisé (entretien des animaux vivants infectés).

Principe: Anticorps spécifiques immobilisant (immobilisines) les tréponèmes vivants, après addition de complément et en comparaison avec un tube témoin. Résultats qualitatifs exprimés en pourcentage d'immobilisation spécifique.

Cinétique des anticorps: immobilisines décelées en moyenne un mois après l'apparition du chancre. Négativation chez la plupart des malades après traitement.

5 - Recherche d'IgM spécifiques anti-tréponémiques (FTA Abs IgM)

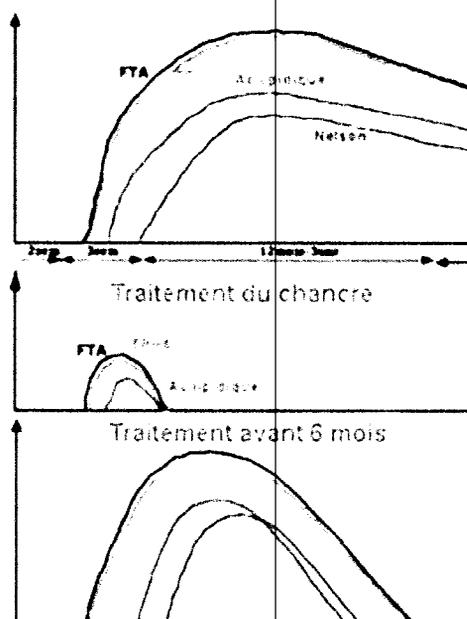
Généralités : Les IgMs apparaissent dès la deuxième semaine de l'infection. Chez les patients non traités, elles sont retrouvées en phase secondaire. Chez les patients traités correctement, elles diminuent rapidement et disparaissent généralement dans les premiers mois qui suivent le traitement.

Indication majeure: syphilis congénitale ; recherche utile si contage récent, réinfection et syphilis neurologique. IgMs sont recherchées par la même technique que pour le FTA-Abs, mais avec un conjugué monospécifique anti-chaîne μ .

Tableau 1 :Interprétation des tests de première intention (VDRL, TPHA, FTA IgM)

VDRL	TPHA	Diagnostic probable	Explorations complémentaires
-	-	Syphilis exclue ou contamination très récente	FTA et recherche d'IgM ou refaire une sérologie 10-15 jours plus tard
+	+	Forte probabilité de syphilis	Situer le stade de l'infection par une sérologie quantitative et l'anamnèse. FTA-IgM et FTA, se positivent lors de l'apparition du chancre. En cas de doute recherche d'IgM spécifiques : -> si IgM +, syphilis primaire ou secondaire -> si IgM -, syphilis latente
-	+	Syphilis récente traitée ou ancienne (traitée ou non traitée)	Sérologie quantitative, anamnèse et éventuellement les autres réactions sérologiques indiqueront s'il faut ou non traiter le malade
+	-	Confirmer le TPHA négatif par FTA	Si cette réaction est négative, il s'agit d'un faux positif en VDRL

Figure 3 :Evolution des anticorps selon le moment du traitement



Le traitement de la syphilis est d'une extrême efficacité et facilité. Le tréponème pâle reste très sensible à la pénicilline.

Les propositions thérapeutiques faites ici sont en accord avec les recommandations de l'OMS.

En l'absence d'allergie à la pénicilline (cf. ci-dessous), le seul traitement acceptable est une injection intramusculaire unique de 2,4 millions d'unités de benzathine pénicilline G (Extencilline®). Ce traitement, minute, est probablement efficace dans 100 % des cas. Une cure de 15 jours de pénicilline sous forme par exemple d'une association de bënëthamine pénicilline et de pénicilline G n'offre que des désagrément (pénibilité, risque d'observance médiocre, coût...) pour un résultat comparable. La prévention de la réaction d'Herxheimer n'est pas justifiée.

L'OMS propose le même protocole que pour la syphilis primaire. D'autres auteurs, probablement anxieux, préconisent deux injections de benzathine pénicilline G de 2,4 millions d'unités à 1 semaine d'intervalle. Aucun autre traitement n'est justifié.

A ce stade, une réaction d'Herxheimer est possible quelques heures après l'injection. Elle associe : fièvre, céphalées, myalgies, accentuation des signes locaux. Toujours bénigne, elle ne doit pas être interprétée comme une allergie à la pénicilline. Aucun protocole thérapeutique ne la prévient réellement. Un antipyrétique peut être prescrit.

En cas d'allergie à la pénicilline chez un patient ayant une syphilis primo-secondaire, on peut (sauf chez la femme enceinte) remplacer la ou les injections de benzathine pénicilline G par une ou des cures de cyclines. Chaque cure dure deux semaines. Elle utilise soit la tétracycline (500 mg per os 4 fois par jour), soit la doxycycline (100 mg per os matin et soir). Ces deux cyclines paraissent avoir une efficacité semblable ; la doxycycline est moins bien évaluée, mais sa facilité d'emploi la fait souvent préférer à la tétracycline.

Il est justifié de contrôler cliniquement et biologiquement l'efficacité du traitement à 3 mois et 6 mois. Le suivi biologique se fait sur le VDRL quantitatif. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 (2 dilutions) à trois mois et par 16 (4 dilutions) à six mois. Si cela n'était pas, l'avis d'un spécialiste serait justifié.

Rappelons enfin que contracter une syphilis témoigne d'une activité sexuelle à haut risque. La recherche d'une MST concomitante est justifiée, incluant la recherche d'une primo-infection VIH (antigénémie p24, charge virale sérique par PCR) en cas de syphilis primaire.

L'idéal est de pouvoir examiner cliniquement et de faire une sérologie chez tous les sujets

contacts sexuels, en se rappelant que si le contact est récent (jusqu'à 1 mois), la sérologie peut être encore négative. Cela n'est pas toujours possible. On peut pour des raisons individuelles, être amené à proposer un traitement systématique des sujets contacts par une injection de 2,4 millions d'unités de benzathine pénicilline G.

Le risque est bien entendu celui de la syphilis congénitale. Classiquement, le tréponème ne passe la barrière placentaire qu'à partir du quatrième-cinquième mois de la grossesse. Le traitement de la syphilis est identique, pour un même stade de la maladie, à celui préconisé chez la femme non enceinte. Le suivi clinique et biologique sera mensuel. En cas d'allergie à la pénicilline, l'avis du spécialiste est obligatoire pour choisir entre traitement par macrolide ou une désensibilisation à la pénicilline.

Dans les premières années de l'épidémie par le VIH, plusieurs auteurs ont signalé que, contractée par un patient préalablement séropositif pour le VIH, la syphilis avait volontiers une séméiologie cutanée atypique, était fréquemment et précocement compliquée d'atteintes viscérales sévères, notamment oculaires et neurologiques, s'associait à une sérologie à des taux parfois discordants, et surtout pouvait ne pas répondre au traitement par la pénicilline selon les modalités constamment efficaces chez les patients non immunodéprimés. Aujourd'hui, cette vision pessimiste des choses mérite d'être nuancée. Le traitement standard par la pénicilline peut certainement être utilisé en cas de syphilis primaire du sujet séropositif et probablement au cours de la syphilis secondaire de ce même sujet. Une étude du LCR préalablement au traitement est proposée par certains.

Les infections à gonocoques sont dues à un cocci à coloration de gram négative, *Neisseriagonorrhoeae*, diplocoques intracellulaires et extracellulaires (1, 2). La transmission se fait exclusivement par voie sexuelle, interhumaine. L'incubation est courte, entre 2 et 5 jours.

Les infections à gonocoques sont en augmentation depuis plusieurs années, quels que soient les régions et l'orientation sexuelle. Elle touche des sujets majoritairement jeunes, avec un âge médian de 21-22 ans pour les femmes et de 27 ans pour les hommes(3). La co-infection par le VIH représente en 2009-2010 8% des cas, en diminution.

Chez l'homme, la principale présentation clinique est l'urétrite purulente gonococcique, appelé autrefois « chaude-pisse » ou « gonorrhée ». Elle se caractérise dans 90% des cas par un écoulement jaune-verdâtre, une dysurie marquée et une méatite oedémateuse. L'apyrexie est la règle et la présence de fièvre doit faire craindre une complication soit locale (prostatite) soit générale (septicémie, arthrite). Il peut exister les adénopathies inguinales.

Chez la femme, l'infection par *N. gonorrhoeae* se manifeste par une cervicite purulente, symptomatique dans moins de 50% des cas, avec des leucorrhées et des dyspareunies, accompagnées parfois de dysurie. L'atteinte du haut appareil génital est possible (salpingite) faisant le pronostic de cette infection avec des possibilités de stérilités séquellaires.

- conjonctivale, avec une conjonctivite purulente présentant un risque de cécité, rencontré notamment chez le nouveau né en post-partum.
- septicémie subaiguë, le plus souvent chez la femme, avec fièvre trainante, arthralgies, ténosynovites, lésions cutanées, ténosynovites, poly ou oligoarthrite.

Le diagnostic d'une infection à *N. gonorrhoeae* peut se faire au moyen de plusieurs techniques : l'examen direct, la culture et la PCR.

Chez l'homme en cas d'urétrite purulente, le prélèvement se fait sur l'écoulement au méat, ou à défaut par un écouvillonnage endo-urétral avec des performances et une tolérance moindres. La sensibilité de cet examen est proche de 100% par rapport à la culture, avec la présence de diplocoques intracellulaires caractéristiques et, dans une moindre mesure extracellulaire, à coloration de gram négative.

Chez la femme, on effectue le prélèvement au niveau de l'endocol et du méat urétral. La sensibilité de l'examen direct chez la femme, ainsi qu'au niveau anal et pharyngé est moindre du fait de l'importance de la flore saprophyte.

La culture se réalise à partir de prélèvement locaux (culture impossible à partir d'urine) sur milieux spécifiques : une gélose de sang cuit et une gélose de sélection dans un milieu riche en CO₂. Elle permet le diagnostic de certitude des gonococcies anorectales, pharyngé et féminines, ainsi que l'identification des souches et l'étude de leurs résistances vis à vis des antibiotiques. La demande de recherche de gonocoque doit être précisée au biologiste.

La PCR s'est nettement développée ces dernières années et constitue un examen intéressant et de mise en œuvre rapide. Elle peut se faire sur un premier jet d'urine en cas de forme pauci symptomatique. Elle peut être également faite dans les sites où la culture est moins sensible et risque d'interférer avec la flore saprophyte locale : région pharyngée ou anale notamment. Enfin, elle permet de redresser le diagnostic en cas de traitement antibiotique débuté avant les prélèvements bactériens, particulièrement dans les cas d'arthrites ou ténosynovites à cultures usuelles négatives. Cependant, la culture reste indispensable afin de déterminer le profil de résistance du gonocoque, notamment vis à vis des fluoroquinolones et des pénicillines.

Le gonocoque est une bactérie fragile, qui était habituellement sensible aux antibiotiques usuellement utilisés : pénicillines et quinolones, permettant des traitements courts. Néanmoins est apparu ces derniers années un fort taux de résistance aux fluoroquinolones (plus de 50%) et 10 à 20% de pénicillinases, imposant un traitement bien codifié. Du fait des résistances bactériennes, un antibiogramme doit être demandé devant toute infection à Gonocoque dans la mesure du possible. Concernant l'urétrite à gonocoque, le traitement est à mener préférentiellement sous forme minute par CEFTRIAXONE 500mg en injection IM, ou CEFIXIME 400mg per os, avec une efficacité non démontrée sur les formes pharyngées et l'émergence de cas de résistance observée en Asie. Un contrôle clinique sera réalisé à J7.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, le traitement se fera par SPECTINOMYCINE 2g, en injection intra-musculaire, avec comme inconvénient 10% de taux d'échec et une inefficacité sur les formes pharyngées. D'autres options existent également dans des cas définis : CIPROFLOXACINE 500mg dose unique ou AZITHROMYCINE 2g. Le traitement des partenaires est systématique.

Il est conseillé de traiter sans attendre les résultats microbiologiques et en raison d'une association forte (20%) avec *Chlamydiae trachomatis*, un traitement anti *chlamydiae* est systématiquement associé.

Les autres formes d'infections à gonocoques (arthrites, prostatites, infections disséminées) justifient des traitements antibiotiques prolongés initialement par voie parentérale.

Les C3G restent les molécules de choix en probabiliste. Une simplification du traitement sera faite selon les données de l'antibiogramme et en fonction du site de l'infection.

Les chlamydie génitales sont dues à une bactérie intracellulaire stricte, *Chlamydia trachomatis*(1, 2). Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible bactérienne la plus fréquente en France, avec une évolution le plus souvent chronique du fait du caractère paucisymptomatique.

Cette bactérie présente un cycle d'évolution en 2 stades avec un corps élémentaire, adapté au passage extracellulaire, permettant d'infecter de nouvelles cellules, et un corps réticulaire, intracellulaire strict, forme active pouvant se multiplier. Elle présente 19 sérovars correspondant à des formes cliniques différentes (infections oculogénitales, trachome, lymphogranulomatose vénérienne) comme illustré par le tableau III. Nous nous intéresserons ici aux sérovars D à K, responsable d'infections oculo-génitales touchant principalement des sujets jeunes avec des comportements à risques au niveau sexuel.

Les infections à *C. trachomatis* sont en augmentation chez l'homme comme chez la femme .La prévalence de cette infection est estimée entre 1 et 3%. Cette augmentation se fait à la faveur des formes asymptomatiques.

On observe fréquemment des formes peu ou pas symptomatiques chez 50% des hommes et 70% des femmes.

Dans le cas des infections symptomatiques, on observe une urétrite, le plus souvent subaiguë. L'écoulement est séreux, peu abondant, pouvant se limiter à une simple goutte matinale. Les douleurs urétrales sont en règle modérées. L'incubation va de 48h à 2 mois pour une moyenne de 12 à 16 jours. Dans 15 à 20% des cas, l'infection se présente sous une forme plus aiguë, avec un écoulement abondant, purulent, douloureux. Chez l'adulte jeune, une orchi-

épididymite peut compliquer le tableau. L'arthrite réactionnelle pouvant parfois réaliser le tableau complet du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (associant arthrite-conjonctivite-urétrite) est une complication rare de l'infection à Chlamydia, plus fréquente chez l'homme.

L'infection à Chlamydia prend le plus souvent la forme d'une cervicite asymptomatique. En cas d'infection symptomatique, le col devient œdématisé, congestif et friable, pouvant s'associer à une urétrite et une leucocyturie microbienne. Il est noté en cas d'ectopie cervicale une sensibilité accrue à l'infection, faisant supposer que les femmes enceintes partagent cette sensibilité.

La principale complication est une salpingite, pouvant mener en cas de formes négligées ou paucisymptomatiques à une stérilité tubaire, des risques accrus de grossesses extra-utérines ou des douleurs pelviennes chroniques. Le syndrome de Fitz-Hugh-Curtis peut apparaître à la suite, avec une périhépatite pouvant mimer une cholécystite. On retrouve également chez l'homme comme la femme, des conjonctivites par autoinoculation à partir du foyer génital initial.

Actuellement la technique privilégiée est la biologie moléculaire, plus rapide, avec une excellente sensibilité et sensibilité.

Chez l'homme, le prélèvement sur premier jet d'urine est la technique de première intention, qui peut être complétée selon la situation clinique par le prélèvement d'autres sites. Ainsi, chez l'homosexuel masculin, il est conseillé de réaliser un écouvillon anal et un écouvillon pharyngé.

Chez la femme, le prélèvement se fait par un écouvillonnage local, de localisation différente selon la symptomatologie. Il peut se faire par un auto-prélèvement chez les femmes asymptomatiques, notamment pour la biologie moléculaire qui peut se faire sur un écouvillon sec.

Les sérologies doivent se limiter aux situations où un prélèvement pour une recherche directe de la bactérie est complexe, tels que les arthrites, les infections disséminées, les ulcérations évocatrices de LGV et dans le cadre de bilan d'hypofertilité.

C. trachomatis présente naturellement de nombreuses résistances aux antibiotiques. Cependant, devant la lourdeur des techniques, il est rare de pratiquer un antibiogramme.

Actuellement, l'AZITHROMYCINE 1g est le traitement de choix, réalisable en traitement unique(4). L'alternative proposée est la DOXYCYCLINE 100mg, 2 fois par jour pendant 7jours.

Les partenaires sont à traiter également. Une recherche directe de la bactérie sera effectuée à 5 semaines du traitement pour s'assurer de son efficacité.

Elle est due aux sérovars L1, L2, L2a et L3 de *C. Trachomatis* qui ont un tropisme lymphatique. Elle est fréquente dans les zones tropicales et subtropicales, exceptionnelle dans les pays industrialisés jusqu'à ces dernières années. Une recrudescence est actuellement observée dans les populations homosexuelles masculines en Europe notamment chez les patients séropositifs pour le VIH(2).

Jusqu'en 2003 cette maladie était exceptionnelle dans les pays industrialisés. On observe depuis une recrudescence importante avec des souches circulantes de type L2. En 2008 725 cas ont été recensés contre 27 cas à Paris de 1981 à 1986(1).

La LGV une maladie systémique chronique avec comme point de départ une ulcération génitale souvent méconnue. Deux tableaux cliniques principaux coexistent l'adénite inguinale et la rectite aiguë.

L'évolution de la maladie se fait en 3 phases: • un chancre génital, à type de papule ou de pustule indolore, qui apparaît 1 à 3 semaines après le contagion, passant inaperçu dans plus de la moitié des cas. Il apparaît au niveau du site de contamination, autorisant ainsi des localisations extra-génitales.

• La phase secondaire révèle le plus souvent la LGV. Elle se présente sous deux formes cliniques : l'adénite inguinale et de la rectite aiguë. --- l'adénite inguinale survient quelques jours à quelques semaines après le chancre. Elle atteint les ganglions inguinaux et fémoraux qui peuvent fusionner en un bubon ulcéré et fistulisé en pommeau d'arrosoir. --- la rectite aiguë se manifeste par un ténesme, des douleurs rectales et parfois un écoulement mucopurulent. Ces signes peuvent être invalidants et spectaculaires. Elle s'accompagne de signes généraux à type de fièvre, d'érythème polymorphe ou noueux et d'arthrite. • La phase tertiaire se manifeste par des lésions fibreuses génitales pouvant présenter un handicap fonctionnel. L'évolution ultime est une destruction du tissu lymphatique responsable d'un éléphantiasis.

La recherche directe peut se faire par culture au moyen d'un prélèvement ganglionnaire ou d'un écouvillonnage anal ou rectal. La culture a une bonne sensibilité grâce à la virulence des souches de sérovars L. Pour les écouvillons anaux la PCR est recommandée. Les sérologies Chlamydiae sont utilisables avec des titres élevés évocateurs de LGV chez l'homme.

Le traitement consiste en l'administration de DOXYCYCLINE à 100 mg 2 fois par jour pendant 21 jours, ou d'érythromycine 500 mg 4 fois par jour pendant 21 jours(4). Si les partenaires sont asymptomatiques un traitement par 1 g d'AZITHROMYCINE en dose unique, ou à base de DOXYCYCLINE pendant 7 jours peuvent leur être proposés.

Les virus des papillomes humains (HPV) sont strictement humains et la contamination se fait par **contact direct** à travers des **abrasions cutanées** (bord des piscines) ou bien par **rapports sexuels**. Comme pour toute **maladie sexuellement transmissible** (MST), les HPV s'acquièrent d'autant plus facilement que les rapports sexuels ont débuté tôt et ont impliqué un nombre élevé de partenaires. Cela étant, ces virus nus, très résistants dans le milieu extérieur, ont pu être trouvés par PCR sur des tampons périodiques de jeunes filles vierges, ou sur les cheveux ! Ces virus sont véritablement **ubiquitaires**. Des lésions génitales par HPV chez un enfant ne signifient pas abus sexuel. **Des réinfections endogènes** sont probablement à l'origine de l'écllosion des lésions verruqueuses ou papillomateuses souvent observée **au cours de la grossesse, et surtout après transplantation d'organe et chez les malades du SIDA.**

Plus de 150 HPV ont été identifiés, très différents les uns des autres par **leur ADN**, extrait des tumeurs. On parle ainsi de **génotypes**. Chaque génotype paraît associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeur : ainsi le l'HPV-1 et les verrues plantaires ; l'HPV-2 et les verrues vulgaires ; l'HPV-3 et les verrues planes ; l'HPV-4 et les verrues palmaires ; les **HPV-6 et 11** et les condylomes ano-génitaux **sans potentiel cancéreux** ou les condylomes laryngés ; les **HPV-16, 18, 31** et les lésions **dysplasiques pré-cancéreuses** du col utérin.

Elle peut apparaître, non pas avec les verrues cutanées, mais **avec les condylomes plans génitaux**, et aussi avec les papillomes (condylomes) laryngés (après radiothérapie), les papillomes (condylomes) oraux. **Une transformation maligne complique souvent**

l'épidermodysplasie verruciforme, maladie rare, autosomale et récessive ; cette « génodermatose » est marquée de verrues planes cutanées. Un tiers des patients vont avoir une transformation maligne des lésions, en particulier dans les zones exposées au soleil, sous forme de cancer intra-épithélial ou même de carcinome invasif, métastatique. L'épidermodysplasie verruciforme a contribué à allonger la liste des génotypes d'HPV, certains patients pouvant être simultanément infectés par plusieurs types. Cependant c'est essentiellement l'HPV-5 qui est apparu associé aux lésions malignes, avec présence de copies d'ADN viral dans les cellules malignes.

Ces lésions planes sont reconnaissables en **colposcopie**, après application d'une **solution d'acide acétique** à 5 %, qui les fait apparaître en blanc. Ces lésions cervicales ont une **marque cytologique** d'infection par HPV, la présence de **koïlocytes** : cellules à large halo clair cytoplasmique (koïlos = creux en grec) refoulant le noyau qui contient des particules virales visibles en microscopie électronique. Surtout, ces lésions correspondent à des **dysplasies du col** et sont classées en **CIN de grade I à III** (CIN pour Cervical Intraepithelial Neoplasia). Elles risquent en effet d'**évoluer vers le cancer du col**. Dans une proportion proche des 100 %, **les personnes atteintes de cancer du col ont été infectées par les HPV 16 ou 18** (plus rarement par quelques autres HPV) **et le restent**. On trouve l'ADN de ces virus intégré dans les cellules cancéreuses (alors qu'il est sous forme d'épisome libre dans les tumeurs bénignes). Mais dans le **sens inverse, la relation est beaucoup moins nette** : nombre de personnes infectées par ces HPV à risque de cancer n'auront pas de cancer, puisqu'on estime que **80 % des femmes sont un jour infectées par HPV 16 ou 18, et les éliminent, et que même les dysplasies du col de haut grade ne mènent pas forcément au cancer du col**. Une **sensibilité de l'hôte** intervient certainement dans la survenue du cancer. Rôle possible de **cofacteurs** comme le tabagisme. L'association aux HPV 16 ou 18 se retrouve pour le cancer anal chez les homo ou bisexuels.

Le caractère cancérogène des HPV-16 et 18 est attribué à l'activité des **produits des gènes précoces 6 et 7** (E6 et E7, E pour *early*). Les protéines codées par ces gènes se lient et **inhibent les produits d'anti-oncogènes pro-apoptotiques** que sont (pour E6) la protéine **p53** (appelée parfois le « **gardien du génome** ») et (pour E7) la protéine Rb. Ainsi E6 et E7 d'HPV 16 et 18 sont anti-anti-oncogènes et anti-apoptotiques. **Ces HPV sont considérés comme des cancérogènes nécessaires mais non suffisants pour le cancer du col**

utérin. Ce cancer pose un problème important de santé publique : 500.000 cas par an dans le monde, 2^e cause de cancer de la femme après le cancer du sein. Comme toute affection d'origine virale, sa prévalence est fortement augmentée par le SIDA (comme pour la maladie de Kaposi).

Le diagnostic est **avant tout clinique, cytologique** (frottis cervical) ou **histologique** (sur biopsie d'exérèse).

Ainsi, on fait le diagnostic de condylome plan avec présence de **koïlocytes**, et l'on classe les dysplasies du col utérin en **CIN I à III**, recherchant des foyers de micro-invasion.

La place des examens virologiques est discutée et discutable

l'intérêt réduit de la microscopie électronique permettant de visualiser les particules virales dans le broyat ultrasonné d'une tumeur, à condition qu'elle soit riche en kératinocytes.

la discussion porte sur les techniques de **biologie moléculaire**, de détection des **génomés viraux**. **Y-a-t-il en pratique courante une place pour la détection des HPV** indépendamment des examens de cytologie sur frottis cervical, base de la prévention du cancer du col ? Sachant que les HPV-16 ou 18 précèdent l'apparition de la dysplasie mais qu'en cas d'infection par ces HPV l'évolution vers le cancer est tout à fait inconstante, que toute lésion de dysplasie inquiétante fait l'objet d'une exérèse, quelle que soit la virologie. La réponse pour le moment est **non** mais... **wait and see**. Cela étant, il existe des PCR (**revoir illustration III-1 et illustration III-2**) avec des amorces consensus permettant de détecter les HPV les plus fréquents au niveau génital, cela en 2 blocs, d'une part les HPV 16, 18... à potentiel cancérogène, d'autre part « les gentils » HPV-6, 11...

donc **le frottis classique reste le test de dépistage du cancer du col**, la biologie moléculaire des HPV pouvant constituer un appoint dans les cas où ce frottis donne un résultat inclassable : la mise en évidence d'une infection par HPV 16 ou 18 à caractère persistant constitue alors un signe d'alarme supplémentaire conduisant à une surveillance plus serrée.

Il consiste tout simplement à **détruire les tumeurs** par électro-coagulation, cryothérapie ou application de podophylline.

La papillomatose laryngée juvénile qui obstrue les voies aériennes et qui, même en l'absence de transformation maligne, récidive régulièrement après cure chirurgicale réagit

favorablement à l'**administration d'interféron intra-musculaire**. Une **relation possible entre papillomatose laryngée juvénile et poussée de condylomatose vénérienne chez la mère durant la grossesse fait discuter l'intérêt en pareille circonstance d'un accouchement par césarienne**.

L'utilisation du **cidofovir** ou HPMPC, nucléotide antiviral, est à l'essai en traitement local, mais il est mal toléré, en raison de sa **toxicité** locale. L'**imiquimod**, immunostimulant et donc intellectuellement séduisant, donne lui aussi une toxicité locale.

Une question : faut-il traiter, alors que souvent ces tumeurs régressent spontanément ?

On traite assurément les tumeurs gênantes, les dysplasies cervicales inquiétantes.

Plusieurs essais de **vaccin** ont suscité de grands espoirs. Ils sont constitués de la principale **protéine de capsid**e (produite par recombinaison génétique en cellule de levure) ; elle s'auto-assemble en particules d'allure virale (VLP, pour *virus-like particles*) ; ces VLP dépourvues d'ADN sont non infectieuses ; mais elles suscitent des **anticorps neutralisants** (puisque dirigés contre la surface virale qui, pour les virus nus, est la capsid)e. On a fait des vaccins au moins bivalents, contre les deux principaux HPV à potentiel cancérogène (anti-HPV-16 + anti-HPV-18). De fait, on réduit considérablement, chez les personnes vaccinées par rapport au groupe témoin, la survenue d'infection par ces virus ainsi que la survenue de dysplasies du col de l'utérus. **Ce sera donc le 2^e vaccin contre le cancer** (le 1^{er} étant le vaccin anti-HBV, contre le cancer du foie), vaccin contre le 2^e cancer de la femme !

L'HSV-2 est présent dans les sécrétions génitales et c'est surtout lors des premiers rapports sexuels que survient la primo-infection. La primo-infection est asymptomatique dans 2/3 des cas, manifeste dans l'autre tiers sous forme de vésicules sur le gland et le prépuce, ou sur la vulve et le vagin, voire le col utérin, donnant une vulvo-vaginite avec cervicite. Ce sont des **vésicules ulcérées**, douloureuses. Cette primo-infection à HSV-2 s'accompagne souvent de fièvre, d'adénopathies inguinales, parfois d'une rétention d'urine, et même de méningite à liquide clair. La fréquence de l'herpès génital augmente inévitablement avec le nombre de partenaires sexuels, comme pour toute **M.S.T.**

Les récurrences qui frappent certains sujets sont moins intenses que la primo-infection, mais cependant douloureuses. L'HSV-2 reste latent dans les **ganglions sacrés**. C'est de là que viennent les poussées d'herpès génital récidivant mais aussi une **excrétion**

asymptomatique intermittente de virus rendant le sujet potentiellement contagieux, même en l'absence de lésions. On parle alors de "contamination asymptomatique ou innocente".

À noter que l'herpès génital récidivant facilite la contamination sexuelle par HIV, comme toute affection génitale ulcérative.

L'herpès génital de la petite fille peut être dû à un abus sexuel, mais aussi à une contamination par le linge de toilette d'un parent atteint d'herpès génital ou labial.

Il peut s'agir simplement d'une **conjonctivite**, se traduisant par une congestion de la conjonctive oculaire et palpébrale. L'œil est rouge et le malade a une impression de douleur ou de "sable dans l'œil". Il arrive que l'infection dépasse la conjonctive pour toucher la cornée, ce qui donne alors une **kératite**. Une kératite avec ulcère dendritique (= dentelé en feuille de fougère) est pathognomonique de l'herpès oculaire. C'est une infection grave, car les lésions de la cornée peuvent laisser une cicatrice fibreuse opaque, appelée **taie**. Si elle se trouve en face de la pupille, elle rend aveugle. Cette taie peut se constituer lors d'une kératite de primo-infection ou plus souvent lors de récurrences. Il arrive que le passage de la conjonctivite à la kératite soit dû à l'application locale de corticoïdes. **C'est une lourde erreur que de donner un collyre aux corticoïdes à un sujet qui a un œil rouge** pour calmer la douleur, sans avoir auparavant éliminé une conjonctivite herpétique. On risque en effet une **perforation de la cornée**.

L'incidence de l'herpès néonatal est estimée de l'ordre de 1 à 5 pour 10 000 grossesses, comme pour la rubéole congénitale.

L'infection du nouveau-né vient presque toujours d'un **herpès génital maternel** avec contamination de l'enfant **au passage** dans la filière génitale maternelle infectée. Dans les 2/3 des cas, l'herpès maternel est asymptomatique, révélé par l'herpès du nouveau-né. Cette explication de l'herpès du nouveau-né par un herpès génital maternel vient de la proportion élevée (4/5) des herpès du nouveau-né à HSV-2 et aussi du siège habituel des lésions cutanées au niveau de la présentation.

En fait, il existe pour la mère 4 situations possibles :

Tableau 2 : Les manifestations de l'herpes maternel

**LES MANIFESTATIONS DE L'HERPES GENITAL MATERNEL
EN RELATION AVEC L'HERPES NEONATAL :
4 SITUATIONS ET PROPOSITIONS DE CONDUITE A TENIR**

SITUATION MATERNELLE	Fréquence chez les mères d'enfant infecté	Risque d'herpès pour l'enfant	Conduite proposée
I. Primo-infection en prepartum (ou dans le mois précédent)	RARE	++++ ≈ 75%	Césarienne et ACV
II. Récurrence en prepartum (ou dans les jours précédents)	+	++ ≈ 2 à 5%	Césarienne
III. Antécédents seuls d'herpès génital (chez la mère ou son partenaire) sans lésions en prepartum	++	+ ≈ 1/1000	Voie basse, après Bétadine. Isolement d'HSV seul à terme ☒ si +, discuter l'ACV pour l'enfant
IV. Aucune manifestation connue d'herpès génital	+++ 2/3 des cas	+/- ≈ 1/10000	Ne rien faire, qu'éviter toute MST ! Fidélité et préservatif
0,1 à 1% des femmes enceintes tout-venant ont une excrétion génitale asymptomatique d'HSV		Les 2/3 des herpès néonataux échappent à toute prévention	
Exceptionnellement l'enfant s'infecte à partir d'une gingivostomatite herpétique maternelle, d'un herpès labial d'un membre de l'entourage, ou lors d'une épidémie de crèche.			

Situation I : la situation la plus grave pour l'enfant étant heureusement la plus rare, c'est **l'herpès génital initial** au moment du travail ou dans le mois précédant l'accouchement. Le risque est maximal pour l'enfant car c'est là que les lésions d'herpès

génital peuvent être les plus importantes, avec une excrétion virale à titre élevé et durant en moyenne 3 semaines, cela sans anticorps naturel. Le risque pour l'enfant sans traitement de 75 %.

Situation II : c'est un **herpès génital récurrent** durant le travail ou dans la semaine précédant l'accouchement. C'est une situation plus fréquente que la précédente mais moins dangereuse par l'enfant (5%) du fait de lésions moins importantes, avec excrétion virale plus limitée en titre et en durée (3 jours en moyenne).

La situation III, simple **histoire antérieure** de poussée d'herpès génital (chez la mère elle-même ou son partenaire) **sans lésion génitale** à l'examen, comporte un risque pour l'enfant estimé à 1/1000.

La situation IV est la situation des **femmes tout-venantes, sans lésions et sans histoire** passée d'herpès génital chez elles ou leur partenaire. Le risque pour l'enfant est le plus réduit soit 1/10 000 (= valeur basse de la fourchette) mais puisqu'il concerne les femmes tout-venant, il est paradoxalement à **l'origine des 2/3 des herpès du nouveau-né**. Contrairement à l'adulte, le **nouveau-né ne fait pas d'herpès asymptomatique**. Les formes bénignes (10 %) sont les formes strictement localisées et qui le restent, cutanées (vésicules en bouquet), buccales ou oculaires (conjonctivite). **Les formes graves dominant** et sont de 2 types : 1) l'infection disséminée à tous les organes, notamment hépatite nécrosante grave avec ictère, purpura, hémorragies muqueuses ; pneumonie avec détresse respiratoire ; méningo-encéphalite avec trouble de la conscience, hypotonie, crises convulsives. 2) l'infection localisée au système nerveux central est également grave. Au total, la **mortalité sans traitement est de 50 %** avec des **séquelles** neuropsychiques graves chez **50 %** des **survivants**.

Le traitement de l'herpès néonatal déclaré ou même simplement soupçonné est l'administration par **perfusion intraveineuse d'ACV à forte dose** durant 2 à 3 semaines, suivi d'un traitement de consolidation par ACV par voie orale pour éviter les récurrences au niveau cérébral.

Les moyens de prévention sont au nombre de quatre :

l'éducation sexuelle avec, durant le dernier trimestre, stabilité du couple et usage du préservatif,

la désinfection de la filière génitale par un désinfectant comme la polyvidone iodée (Bétadine) ou la Chlorexidine au moment du travail,

la césarienne,

l'ACV à la mère et à l'enfant en cas de risque majeur. Ces moyens 1 et 2 sont sans effets secondaires contrairement aux 2 derniers : risque de l'anesthésie pour la césarienne (qui augmente par 3 la mortalité maternelle par rapport à l'accouchement par voie basse) et pour l'enfant, risque théorique (faible) à long terme d'anomalies tardives par effet de l'ACV sur le DNA de l'enfant.

Il existe des herpès du nouveau-né par HSV-1, oral (1/3 des cas) en particulier des herpès du nouveau-né qui ne sont pas d'origine maternelle mais qui proviennent d'une autre personne de l'entourage : père ou personnel soignant. **Donc un sujet souffrant d'une récurrence d'herpès labial ne doit pas embrasser un nouveau-né.**

1/ Chez **le sujet immunodéprimé**, un greffé rénal ou sujet atteint de SIDA par exemple, il est fréquent et banal d'observer une élimination orale ou génitale d'HSV-1 ou 2. Parfois, ces infections se traduisent par les lésions extensives de **l'herpès cutanéomuqueux chronique** : ulcérations buccales ou génitales, creusantes et persistantes, trachéite, oesophagite douloureuse ; chez certains sujets, une dissémination de l'infection aboutit à une hépatite, une pneumonie, une encéphalite.

2/ Chez un sujet à la peau abrasée par une brûlure ou par une dermatose suintante, un eczéma par exemple, l'inoculation d'un HSV peut aboutir à des lésions qui ont la dimension de la dermatose. Tel est **l'eczéma herpétisé**, grave et parfois mortel chez le nourrisson, et justiciable d'un traitement d'urgence à l'Aciclovir i.v. **Un nourrisson eczémateux ne doit pas être embrassé par un sujet souffrant d'herpès labial.**

Quatre points sont à considérer pour tout diagnostic virologique médical: les **indications**, les **prélèvements**, les **techniques** et l'**interprétation** des résultats.

Tableau 3 : Diagnostic de l'infection a HSV au laboratoire

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A HSV AU LABORATOIRE						
	Prélevement	Technique de détection du virus				
		Isolément en culture de cellules	PCR	Immuno-cytohistochnstic	ELISA	Microscopie électronique
Herpes oral ou génital	Lésions	**	*	-	*	*
Kératoconjonctivite	Lésions	**	*	*	*	*
Dvete, iridocyclite, nécrose rétinienne aigue	Humeur aqueuse	*	**	0	0	0
Encéphalite aigue postnatale	LCR	*	**	0	*	0
Herpès néonatal	Lésions	**	*	-	*	*
	Secrétions pharyngées	**	*	0	0	0
	Umbilic	**	**	0	0	0
	Sang	*	*	0	0	0
	Urines	*	*	0	0	0
Excrétion asymptomatique	Salive	**	*	0	0	0
	Secrétions génitales	**	*	0	0	0
Herpes cutanéomuqueux progressif	Lésions	**	*	-	*	*
Eczéma herpétisé	Lésions	**	*	-	*	*
Hépatite herpétique	Sang	**	*	0	0	0
	Urines	**	*	0	0	0
	Salive	**	*	0	0	0
	Secrétions génitales	**	*	0	0	0

** examen primordial, * examen utile, 0 examen souvent négatif, - examen inutile

✓ Les indications

L'herpès labial récidivant se passe de diagnostic au laboratoire, car la clinique suffit devant les lésions vésiculeuses et ulcérées de la jonction cutanéomuqueuse. En revanche, l'herpès génital de l'homme ou de la femme exige confirmation virologique car c'est un diagnostic aux conséquences importantes pour l'avenir du sujet, homme ou femme : il est potentiellement contagieux pour son partenaire même en dehors de récurrence manifeste, de par une excrétion asymptomatique. De plus, la clinique est trompeuse. Enfin, reconnaître le type 1 au cours d'une primo-infection génitale permet de

prédire qu'avec ce type les récurrences seront rares : seul le type 2 donne un herpès génital hautement récidivant.

Il va de soi que les **manifestations graves** de l'herpès exigent chaque fois que possible, confirmation virologique.

Il en va de même quand le sujet est inclus dans un **protocole** d'essai thérapeutique.

Enfin, le diagnostic virologique est utile en cas de **résistance** au traitement antiviral.

Les moyens du diagnostic virologique. Ils sont, d'une façon générale, classés en deux

catégories, comme suit : diagnostic direct par détection du virus ou de ses composants dans

des prélèvements virologiques ; diagnostic indirect à la recherche d'une réponse immune

(humorale, anticorps) dans le sérum. Mais cela est à moduler en fonction de chaque virus.

Ici, seul le diagnostic direct est significatif car il est généralement facile et rapide alors que

la réponse immunitaire humorale ne se développe qu'après une ou deux semaines d'évolution

et ne se modifie guère par la suite lors des récurrences.

Oublions donc le sérodiagnostic même s'il est souvent demandé par des prescripteurs peu instruits de ce qu'est l'herpès.

Ainsi, les **prélèvements** visent à détecter le virus. Ils porteront chaque fois que

possible sur les **lésions** : liquide de vésicule prélevé à la seringue, écouvillonnage

énergique du plancher de la vésicule ou de l'ulcère avec expression de l'écouvillon

dans un tube de milieu de transport. On fait un prélèvement **de liquide**

céphalorachidien en cas d'encéphalite herpétique ou d'herpès disséminé du nouveau-

né. Il est important de noter que les prélèvements sur lésion doivent **intervenir avant**

toute application de désinfectant et sur des **lésions fraîches** ; au stade de croûte,

c'est trop tard.

Les prélèvements pour recherche d'une **excrétion génitale asymptomatique** chez une

femme enceinte à antécédents d'herpès génital pour elle-même ou son partenaire

méritent qu'on s'y arrête ("situation III" du paragraphe 4.2.). C'est une recherche à faire

une seule fois, **lors du travail** (avant toute désinfection à la Bétadine ou à la

Chlorhexidine), par écouvillonnage après avoir éliminé, à l'aide d'un écouvillon qu'on

jette, le bouchon muqueux du canal cervical, un deuxième écouvillon est introduit sur

1 ou 2 cm dans le canal cervical, tourné dans ce canal puis passé à la surface du col

utérin, puis exprimé dans un tube de milieu de transport. Un troisième écouvillon est

passé sur les faces interne et externe des petites lèvres pour être exprimé dans le même

tube

que

l'écouvillon

précédent.

✓ Les techniques

Les techniques de détection du virus dans les prélèvements sont au nombre de trois : l'isolement du virus en culture de cellule, la détection d'antigène viral, la détection de séquences génomiques virales par PCR.

L'**isolement en culture de cellules** est la **technique de référence** car HSV-1 et 2 se multiplient très bien, en cultures couramment utilisées au laboratoire (cellules VERO, fibroblastes humains, cellules KB). Ces virus donnent rapidement (en 24h à 4 jours) un **effet cytopathique** très évocateur : cellules bien rondes en foyer (grappe de raisin). Le diagnostic de type 1 ou 2 est confirmé en immunofluorescence (IF) ou en immuno-peroxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques de type 1 ou 2. Cette technique classique et **sensible s'applique aussi bien à la recherche d'une excrétion génitale asymptomatique** qu'aux lésions suspectes d'herpès.

La recherche d'antigène peut se faire de deux façons: 1) sur un **frottis** des lésions apportant des cellules infectées où l'on va rechercher l'antigène par IF ou IP (comme pour les cultures infectées) c'est l'**immuno-cyodiagnostic** ; 2) par **ELISA** sur du liquide chargé d'antigène comme le **liquide de vésicule** ou le produit d'expression de l'écouvillonnage de lésions, comme le **LCR**, en cas de méningo-encéphalite. Cette recherche d'antigène n'est pas aussi sensible, ni spécifique, que l'isolement en culture en cas d'herpès oral ou génital. Son avantage est la rapidité de réponse. **Elle ne s'applique pas à la recherche d'une excrétion asymptomatique** car elle y serait faussement négative.

La recherche de DNA par PCR sur le LCR : c'est le meilleur moyen de diagnostic rapide d'une méningo-encéphalite herpétique. Cette technique est très sensible, positive dans plus de 90 % des encéphalites herpétiques et très spécifique. En cas de négativité, l'examen doit être répété sur un deuxième prélèvement même si le sujet est traité par aciclovir

✓ L'interprétation

La découverte du virus au niveau des lésions est un argument très fort en faveur de leur origine herpétique. En revanche, une excrétion de virus dans la salive au cours

d'un syndrome encéphalitique fébrile n'est pas le signe certain de son origine herpétique : ce peut être un virus de sortie au cours d'une encéphalite d'autre nature .

C'est essentiellement l'acycloguanosine appelée **aciclovir** (ACV ou Zovirax®). L'ACV est administré selon les cas par perfusion IV (formes graves), par la bouche (pour les affections moins sévères) ou en application oculaire dans la kérato-conjonctivite à HSV-1. On a vu que par application locale, on pouvait utiliser des nucléosides antiviraux plus ou moins cytotoxiques comme l'IdU. Il en va de même de la trifluorothymidine ou TFT. Une indication de l'ACV est l'herpès génital hautement récidivant où la prise continue de 0,6 à 0,8 g/j permet de prévenir **temporairement** les poussées. L'ACV, en tant qu'inhibiteur de la réplication du DNA viral, **n'a pas d'action sur les virus latents dans les ganglions sensitifs**, puisque leur DNA ne se réplique pas. Ainsi l'ACV **n'éradique pas l'infection**, de sorte que **les poussées reviennent à l'arrêt du traitement**. Le valaciclovir (Zélitrex⁰), converti rapidement en ACV, a une biodisponibilité 5 fois supérieure à celle de ACV, permettant un traitement curatif et préventif des récurrences de l'herpès génital avec seulement deux voire une prise quotidienne.

Un dérivé de pyrophosphate, l'**acide phosphonoformique**, (Foscavir) est utilisé **quand le virus est résistant à l'ACV**. Ce peut être le cas lorsque sont traitées les lésions herpétiques à charge virale très élevée des **sujets immunodéprimés**.

Il n'y a malheureusement pas de vaccin actuellement au point contre l'herpès.

Il est très différent du virus de l'hépatite A, tant par sa structure que par son pouvoir

pathogène. Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'hépatite chronique active, de cirrhose et d'hépatocarcinome. Au niveau mondial, on estime à 350 millions le nombre de personnes infectées chroniquement par ce virus et qu'il est à l'origine de plus d'un million de décès annuellement.

Il est classé parmi les **hepadnaviridæ** en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome.

Celui-ci est un **DNA circulaire, bicaténaire sur les 3/4 de sa circonférence**, de petite taille (1,6 millions de Dalton = 3200 paires de base = le plus petit génome viral humain à ADN), **associé à une DNA polymérase DNA-dépendante**. La **capside ou core** qui contient le génome est faite **d'antigène Hbc** (c pour capside) et d'antigène HBe ; elle a 27 nm de diamètre, elle est entourée d'une **enveloppe non membranaire** formée de lipides cellulaires et de protéines virales appelées **antigène HBs** (s pour surface). En cas d'infection, les synthèses virales produisent un **excès d'antigènes HBs** qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22 nm de diamètre et qui sont dépourvus de génome viral.

Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelée **particule de Dane**, de 42 nm de diamètre, où la nucléocapside est entourée d'antigène HBs. Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux **sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès** (108 versus 10¹³ particules/ml de sérum).

Le génome est extrêmement compact et, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants.

Ce sont le **gène S pour l'antigène HBs** (subdivisé en préS1, préS2 et S), le **gène C pour l'antigène Hbc** et pour l'antigène HBe (subdivisé en préC et C), le **gène P pour la DNA polymérase virale** et le **gène X pour une protéine transactivatrice**. Donc 4 gènes au total.

L'antigène HBs est le principal marqueur sérique d'infection. Il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes. L'antigène HBc associé à la capsidie ou core, présent dans le noyau, n'apparaît pas libre dans le sérum malgré sa présence dans les particules de Dane. C'est l'antigène HBe, le produit de sécrétion, tronqué, de l'antigène Hbc qui apparaît dans le sérum, sa présence dans le sérum témoignant d'une infection active.

Le principal vecteur du virus est le sang. Le mode principal de contamination est donc parentérale, c'est-à-dire par **transfusion** de sang, par injection ou **piqûre accidentelle** avec du matériel mal stérilisé. Le virus HB est très répandu chez **les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues**, contamination également par **acupuncture, rasage, tatouage**. Les **soins dentaires** ont également été décrits comme source de contamination dans le sens dentiste à patient ou patient à dentiste.

Avec ce virus résistant et à titre élevé dans le sang, une **effraction cutanée ou muqueuse même minime** peut être à l'origine d'une contamination s'il y a mise en contact de cette plaie minime avec du sang contenant le virus. Une piquûre d'un personnel avec une aiguille ayant servi pour un malade infecté expose à un risque d'infection du personnel non vacciné d'environ 30 % (c'est un risque de 3% pour le virus de l'hépatite C et de 0,3% pour l'HIV). La transmission de l'HBV est étroitement liée au niveau de répllication virale.

Le virus HB peut également se transmettre par voie **buccale**.

D'autre part le virus est également présent dans **de nombreux liquides biologiques** : salive, urines, selles, sécrétions génitales. Le risque de transmission sexuelle (homosexuelle, hétérosexuelle) est évident. L'infection à HBV fait partie des MST (favorisée par les rapports sexuels précoces et à nombreux partenaires).

Dans les pays riches, les deux modes croissants de transmission sont la toxicomanie i.V. et la transmission sexuelle.

C'est dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique que s'observent les taux les plus

élevés de portage chronique : jusqu'à 20 % de la population a du virus HB dans le sang. La transmission se fait ici, pour l'essentiel, à la naissance.

La transmission mère-enfant est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme. Les **femmes enceintes porteuses chroniques** asymptomatiques de l'antigène HBs peuvent **transmettre le virus à leur enfant**. Le risque de transmission est dépendant de la charge virale maternelle d'où un risque de transmission plus important en cas de présence de l'antigène HBe dans le sérum (risque de **90 % en cas d'HBe+** et **5 à 20 % en cas d'HBe-**). La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50 % des cas d'hépatite B aiguë maternelle durant le troisième trimestre de la grossesse. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais **perinatale** (à JÆ) et **postnatale** --> **efficacité de la sérovaccination du nouveau-né**, à condition d'être commencée dans les **12 premières heures** de vie.

La majorité des enfants infectés sont anictériques, sans signes d'hépatite aiguë et l'hépatite B fulminante est exceptionnelle. Cependant, ils ont un risque élevé de développer une hépatite chronique, **ce qui est très grave à terme**, puisqu'ils auront toute la vie pour faire les complications tardives redoutables que sont l'hépatite chronique active, la cirrhose et l'hépatocarcinome: pour un nouveau-né infecté ce risque de complications tardives redoutables est de 40 % après 30 ou 40 ans de vie.

C'est par cette transmission mère-enfant qu'on a l'endémie de portage chronique propre au pays en développement, **350 millions de porteurs chroniques**.

Il faut bien retenir que le sang est le vecteur principal mais non exclusif de l'HBV et qu'il existe **des professions à risque : le personnel de laboratoire et le personnel soignant**, les services les plus dangereux étant de loin les centres d'hémodialyse chronique et les laboratoires qui leur sont attachés.

Cette situation s'est transformée depuis la vaccination systématique des sujets exposés ou entrant dans une profession exposée. Il importe en effet de **vacciner avant exposition** au risque tous les **étudiants** futurs médecins, dentistes, infirmiers, sages-femmes, et techniciens d'analyses biologiques médicales.

Alors que l'incubation est en moyenne de 3 mois (2 semaines à 6 mois), l'**antigène HBs** apparaît dans le sang, un mois en moyenne après le contagage, donc **avant l'augmentation des transaminases ALAT et l'ictère**. Il persiste environ deux mois et c'est au cours de la convalescence qu'il **disparaît dans les formes habituelles qui guérissent (9 formes ictériques sur 10)**, mais il **persiste chez les porteurs chroniques (1 forme ictérique sur 10)**. On définit le **portage chronique par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois**.

L'antigène HBc est masqué par l'anticorps anti-HBc et n'est pas détecté par les tests usuels.

Les anticorps apparaissent après les antigènes.

Ce sont d'abord les anti-HBc. **Les IgM HBc, fugaces, signalent l'infection aiguë**, tandis que **les IgG HBc sont très durables, probablement toute la vie**.

Les anti-HBs apparaissent les derniers, durant la convalescence, mais ils persistent des années voire toute la vie. **C'est un signe de guérison**. Ce sont des **anticorps neutralisants. Ils manquent chez les porteurs chroniques**. Entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps HBs il peut y avoir **une fenêtre** où le diagnostic d'infection récente ne peut être porté que sur la présence des anticorps HBc IgM ou du DNA viral sérique.

Quant à l'antigène HBe, il a une signification pronostique. Il apparaît en phase aiguë. **Sa disparition est de bon pronostic, comme l'apparition des anticorps correspondants**. Ainsi chez les porteurs chroniques, ceux qui ont l'anticorps HBe sont moins contagieux. Le système e/anti-e est donc un indicateur d'évolutivité et d'infectiosité. Il en va de même du DNA sérique de l'HBV.

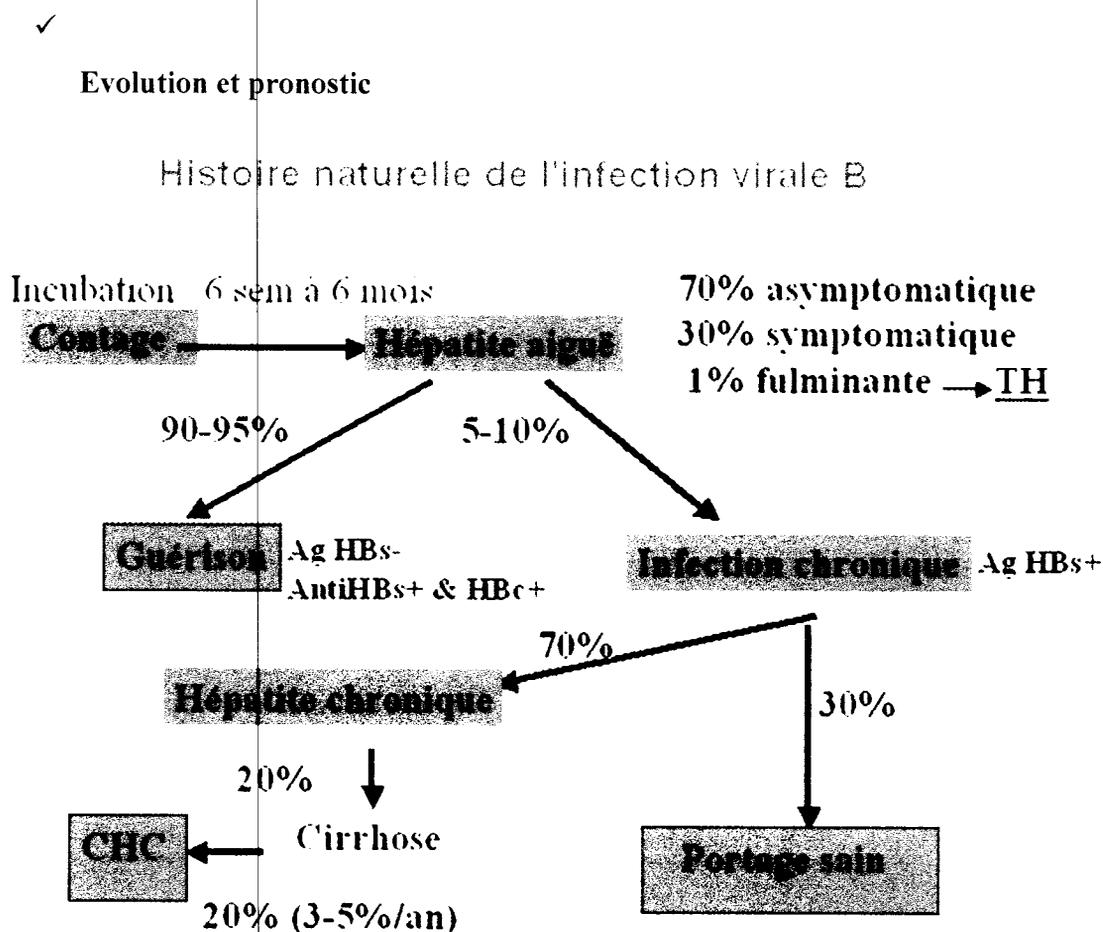


Figure 4 : Histoire naturel de l'infection a l'hépatite B

Le **portage chronique** qui est une infection chronique apparaît chez 10 % des sujets ayant fait une hépatite aiguë clinique. Le nombre de porteur chronique varie selon les pays de 20 % à 0,1 % (en Europe 0,1 %). La dernière estimation de l'Institut nationale de veille sanitaire (InVS) pour la **France** est de 100 000 à 150 000 porteurs d'Ag HBs et **1000 morts par an**.

Dans **1/3 des cas**, ce portage chronique se fait **sans aucune lésion hépatique**. Les sujets sont des porteurs "inactifs" dont le sang peut être infectant.

Dans **1/3 des cas**, ce portage chronique s'accompagne de lésions histologiques stables et sans gravité, réalisant l'hépatite chronique persistante (HCP).

Dans **1/3 des cas**, on a des lésions évolutives d'hépatite chronique active (HCA) ayant un **risque d'évolution vers la cirrhose**, puis vers le **cancer primitif du foie (CPF)**. L'évolution de la cirrhose se fait vers le cancer du foie dans 30 à 50 % des cas après 10 ans d'évolution

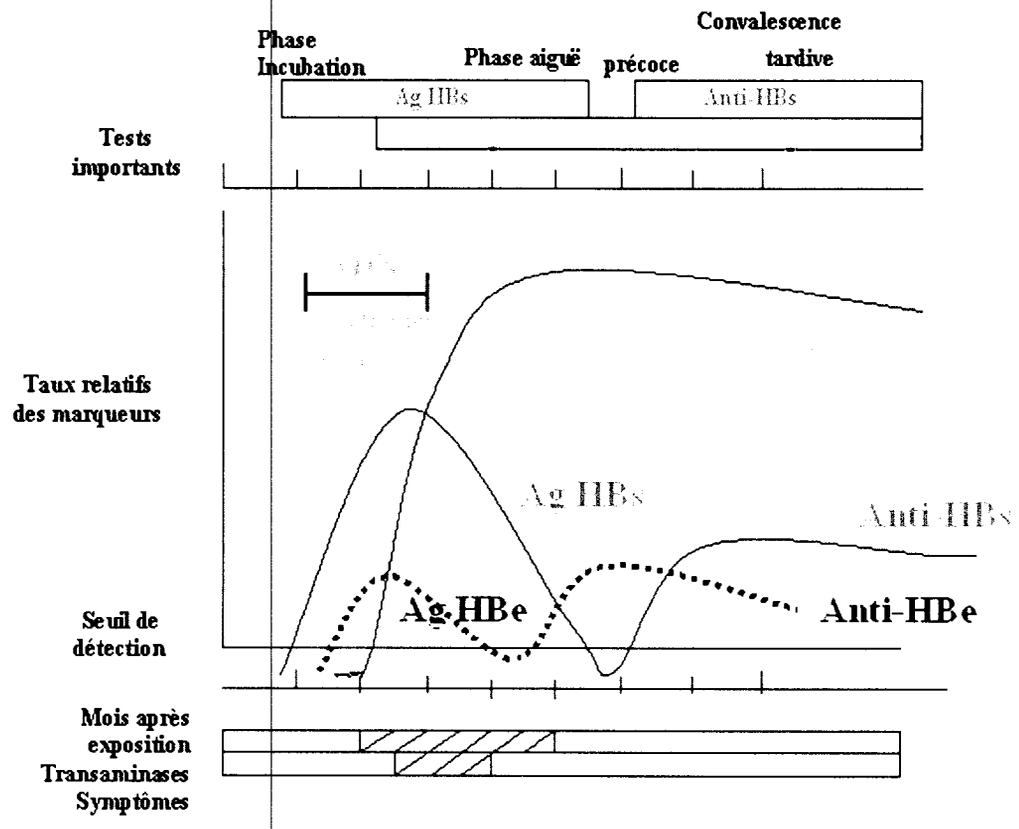
En phase aiguë, la complication à redouter est **l'hépatite fulminante**, mortelle spontanément dans 90% des cas et indication à la greffe de foie en urgence.

On connaît deux éléments conditionnant le **pronostic** :

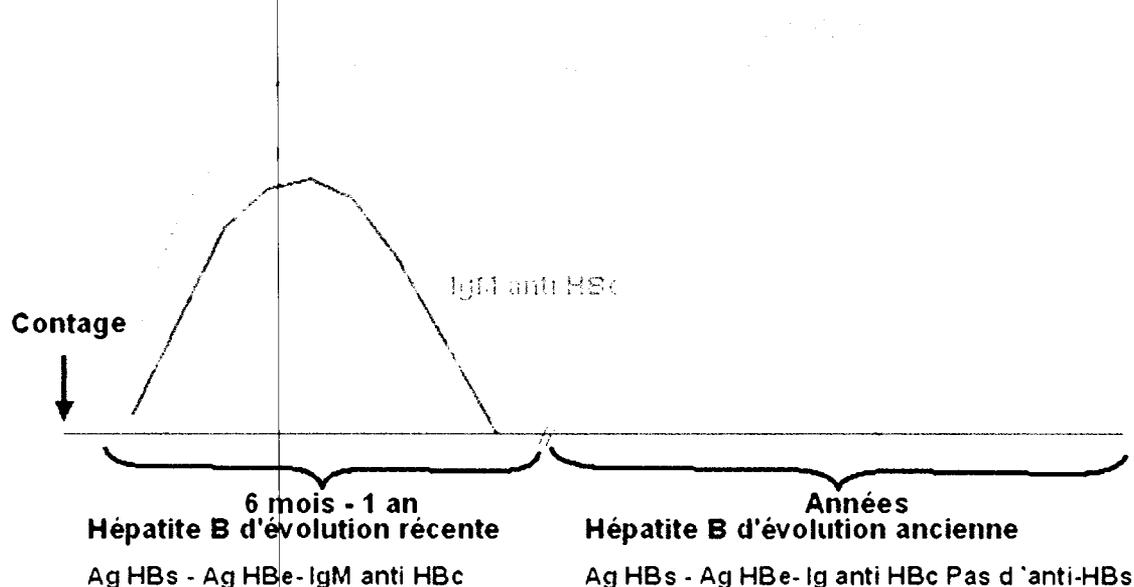
l'âge : plus le **sujet** est jeune, plus l'infection est **bénigne à court terme**, mais plus le **risque de chronicité** est **élevé** : le nouveau-né développe presque toujours un portage chronique. Le risque de passage à la **chronicité** est de **90 % pour le nouveau-né**, de 25% pour l'enfant d'âge préscolaire, de **5% pour l'adulte**.

la **dose** de virus reçue intervient : avant le dépistage de l'Ag HBs chez les donneurs de sang, les hépatites aiguës post-transfusionnelles à virus HB étaient les plus graves et tuaient dans 10 % des cas. Le risque d'hépatite fulminante est actuellement estimé à environ 0,1%.

Le diagnostic au laboratoire repose en pratique courante par la mise en évidence dans le sang des marqueurs du virus de l'hépatite B, principalement de l'antigène HBs.



Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aiguë d'évolution favorable



Evolution des marqueurs virologiques et serologiques après une hépatite aiguë évoluant vers la chronicité

Figure 5 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aiguë évoluant vers la chronicité

Les techniques de détection sont variées. Actuellement la plus utilisée est l'ELISA.

En pratique devant un ictère par hépatite (transaminases ALAT augmentées), on demande une recherche dans le sérum d'**antigène HBs**, d'**IgM HBc** et d'**IgM HAV**, en ELISA.

La présence d'IgM HAV signe l'hépatite A actuelle.

La présence d'antigène HBs signe l'infection à VHB mais celle-ci ne peut être considérée à coup sûr comme actuelle que si les IgM HBc sont également présentes (cf courbe: cinétique des marqueurs au cours de l'hépatite aiguë). La présence d'antigène HBs sans IgM HBc évoque soit une hépatite aiguë vue à son tout début, soit un portage chronique, qui serait associé ici à un ictère par hépatite d'autre étiologie (hépatite A, hépatite C, hépatite à CMV, à virus E.B., hépatite toxique).

Une hépatite aiguë B peut être vue juste après la disparition de l'antigène HBs et avant

l'apparition de l'anticorps HBs, c'est à dire dans la **fenêtre**. On fait alors le diagnostic d'infection récente à virus HB par la détection des IgM HBc. On notera que les IgM HBc peuvent parfois réapparaître au décours d'une hépatite chronique lors d'une réactivation virale; en l'absence de données antérieures sérologiques il n'est donc pas toujours possible d'affirmer le caractère aiguë de l'infection.

Le portage chronique est défini par la détection d'antigène HBs dans le sérum 2 fois à 6 mois d'intervalle. Il n'y a en général pas d'anticorps HBs quand l'antigène est présent présentes (cf courbe: cinétique des marqueurs au cours de l'hépatite chronique). Il est important **d'apprécier l'intensité de la multiplication virale qui est parallèle à l'évolutivité de la maladie et à la contagiosité du sujet**. La **présence d'antigène HBe sans anticorps HBe** est (à l'exception près des virus mutants HBe négatifs) **signe d'infectiosité** importante. La présence d'anticorps HBe sans antigène HBe est signe d'infection réduite, contrôlée.

L'ADN viral dans le sérum recherché par hybridation moléculaire ou par amplification génomique (PCR), est le meilleur marqueur d'infectiosité. Pour rechercher si un sujet est protégé la démarche la plus logique consiste à rechercher l'anticorps HBc (c'est le test le plus sensible). Si la recherche est négative, on conclut que le sujet n'a jamais rencontré l'HBV, qu'il est réceptif et donc qu'il est candidat à la vaccination. Si elle est positive, on recherche antigène et anticorps HBs : un sujet antigène HBs négatif et anticorps HBs positif est un sujet guéri d'une ancienne infection à VHB et protégé : un sujet antigène positif HBs et anticorps HBs négatif est probablement un porteur chronique dont on précise l'infectiosité par étude du système HBe et du DNA viral.

	Hépatite aiguë	Hépatite chronique	Porteur sain	Vacciné
	Etat	Guérison		
ADN viral	+		+	
Ag HBe	+		+	
Ag HBs	+		+	
Ac anti-HBs		+		+
IgG anti-HBc	+	+	+	
IgM anti-HBc	+			
Ac anti-HBe		+/-		+/-

Profil sérologique particulier: Mutants "précore"

Leur caractéristique est l'absence de production d'Ag Hbe, quel que soit le niveau de répllication. **L'absence d'Ag Hbe ne traduit donc pas nécessairement l'absence de répllication**, ou la rémission de l'infection virale comme ce serait le cas pour des malades infectés par le virus classique: ils continuent au contraire à **répliquer activement ce virus** à mutation préC, avec une abondance de **DNA viral dans le sérum**, et une évolution possible vers l'hépatite fulminante ou vers une **hépatite chronique sévère**, répondant mal à l'interféron.

✓

Traitement

Dans les formes évolutives par hépatite chronique, quatre molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché : interféron alpha, vidarabine, lamivudine ou 3TC et adéfovir. La 3TC a donné des résultats encourageants, avec peu d'effets secondaires mais l'émergence de mutants résistants. D'autres analogues nucléosidiques sont en cours d'évaluation et face à l'émergence de résistance et d'échec thérapeutique, l'avenir repose probablement sur les traitements séquentiels et sur une multithérapie.

Le traitement de **l'hépatite fulminante** est la **transplantation de foie** en urgence.

✓ Prévention

Les modalités de transmission de l'HBV étant connues, liées à la présence du virus dans le sang et les liquides biologiques, la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises et les expositions au sang contaminé.

On écarte systématiquement les candidats donneurs de sang porteurs d'antigène HBs et même d'anticorps HBc dans le sang, par dépistage systématique. Même chose pour les **dons d'organe, de moelle, de sperme.** En revanche, il est conseillé aux donneurs vivants de se vacciner.

Il existe des **globulines spéciales à titre élevé d'anticorps HBs** préparées à partir de **donneurs sélectionnés.** Elles ont deux indications :

une indication d'urgence en cas de **contamination** précise d'un sujet non vacciné à partir de produit sanguin provenant de sujet infecté. Qu'il s'agisse de **piqûre** avec du matériel souillé de sang, **d'ingestion** ou même de **projection** dans l'œil ou sur le visage. **Il y a urgence à injecter ces globulines spéciales qu'on se procure au Centre de Transfusion le plus proche.** Simultanément, on commence une vaccination.

la protection de la greffe de foie pour hépatite B fulminante.

Le vaccin contre l'hépatite B est une acquisition remarquable

Le gène de l'antigène HBs ayant été cloné dans une levure, c'est sur un vaccin de génie génétique à base **d'antigène HBs recombinant** que repose désormais la vaccination. **L'efficacité du vaccin et son innocuité sont bien démontrées.** Le vaccin se donne en **3** injections à 1 mois d'intervalle avec rappel 1 an plus tard. Il existe aussi un protocole avec **2** injections à un mois d'intervalle, protocole recommandé actuellement, puis rappel à 6 mois. Il **induit des anticorps HBs (qui sont neutralisants, protecteurs) mais sans anticorps HBc.**

La vaccination contre l'hépatite B est **impérative** pour les sujets des groupes à risques : **étudiants** des métiers de la santé, **toxicomanes** par voie intraveineuse, **partenaires sexuels** et **proches** d'un sujet infecté aigu ou chronique, **sujets à partenaires sexuels multiples, coopérants** partant en zone d'endémie et bien sûr **nouveau-nés de mère dépistée porteuse** d'antigène HBs. L'extension de la vaccination doit être appliquée à tous les nourrissons et proposée à tous les adolescents.

Comme la contamination de l'enfant se fait essentiellement à la naissance et dans les semaines qui suivent, les mesures visant à prévenir l'infection de l'enfant consistent à lui injecter des **immunoglobulines spéciales** à titre élevé d'anticorps HBs dès la naissance si la mère a eu une hépatite B en fin de grossesse ou si elle est porteuse chronique d'antigène HBs. On débute **simultanément une vaccination**. Dans notre pays, **le dépistage de l'antigène HBs** est devenu **obligatoire** en cours de **grossesse**, pour à la naissance instituer en urgence, **dans les 12 heures**, la sérovaccination de l'enfant.

L'identification du virus de l'hépatite A et du virus de l'hépatite B au début des années 1970 a permis d'individualiser des hépatites d'origine virale vraisemblable, à transmission parentérale non associées à la présence de marqueurs d'infection par ces deux virus, baptisées "hépatites

ni A-ni B à transmission parentérale". Ce n'est qu'en 1989 que le virus de l'hépatite C qui rend compte de la plupart des hépatites niA niB post-transfusionnelles a été découvert par technique de biologie moléculaire, sans isolement préalable de la particule virale. Il est toujours très difficile de cultiver ce virus et le seul modèle animal est le chimpanzé. C'est un virus à **RNA, enveloppé**, de 50 nm de diamètre.

Ce virus a un **génome à RNA** de polarité positive et a une **organisation proche de celle des flavivirus** avec 9500 nucléotides (9,5 kb), des extrémités 5' et 3' non codantes, et en partant de l'extrémité 5' des gènes de **capside (C)**, d'**enveloppe (E1 et E2)** et de **protéines non structurales (NS1 à NS5)**, la protéine NS3 étant une protéase virale et la protéine NS5 étant la réplicase.

Toutes ces protéines virales sont produites sous forme d'un **précurseur polypeptidique unique géant**, dont le clivage implique la **protéase virale** et des protéases cellulaires. La région 5' non codante est la mieux "conservée" parmi les différents isolats.

La variabilité génétique de ce virus est très importante. Elle est liée à plusieurs facteurs : a) l'accumulation des mutations sur le génome au cours de la réplication, liée aux propriétés de l'ARN polymérase virale qui commet des erreurs et ne peut les corriger, b) les pressions de sélection exercées en particulier par les réponses immunitaires de l'hôte, c) les contraintes sur le génome liées à la nécessité de conserver les structures et les fonctions génomiques et protéiques vitales pour le virus. Cela définit de nombreux génotypes dont **6 principaux**, eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant des **quasi-espèces**.

L'HCV est un virus strictement humain.

Le mode de contamination est **principalement parentéral**. En France, jusqu'à l'apparition des tests de détection des anticorps spécifiques au début des années 1990, les deux principales voies de transmission de l'HCV, responsables d'environ 70% des infections, étaient la transfusion de sang et de produits dérivés (à l'origine de la contamination de 100 000 à 400 000 personnes en France) et la toxicomanie par voie veineuse. A ce jour, le risque transfusionnel de l'HCV est très faible et la **toxicomanie** par voie veineuse est aujourd'hui le principal vecteur d'infections par l'HCV en France, rendant compte d'environ 70% des 5 000 à 6 000 nouveaux cas annuels. Dans les **pays en développement**, la contamination se fait par **transfusion** de sang sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'**aiguilles non stérilisées**.

La **transmission materno-fœtale** est de l'ordre de 5% chez les femmes infectés par l'HCV seul et peut atteindre 20% chez les femmes coinfectedes VHC-VIH.

La **transmission sexuelle** est estimée à moins de 5%.

Il existe également une transmission **nosocomiale** (fibroscopie, procédures médico-chirurgicales invasives, soins dentaires, hémodialyse, piercing, tatouage...). En cas de piqûre par seringue ayant servi à prélever une personne infectée (AES, accident d'exposition au sang) le risque de contamination est estimé à 3 % (30 % pour AES à l'HBV et 0,3 % pour AES à l'HIV; et 0,03% pour exposition sexuelle à l'HIV)).

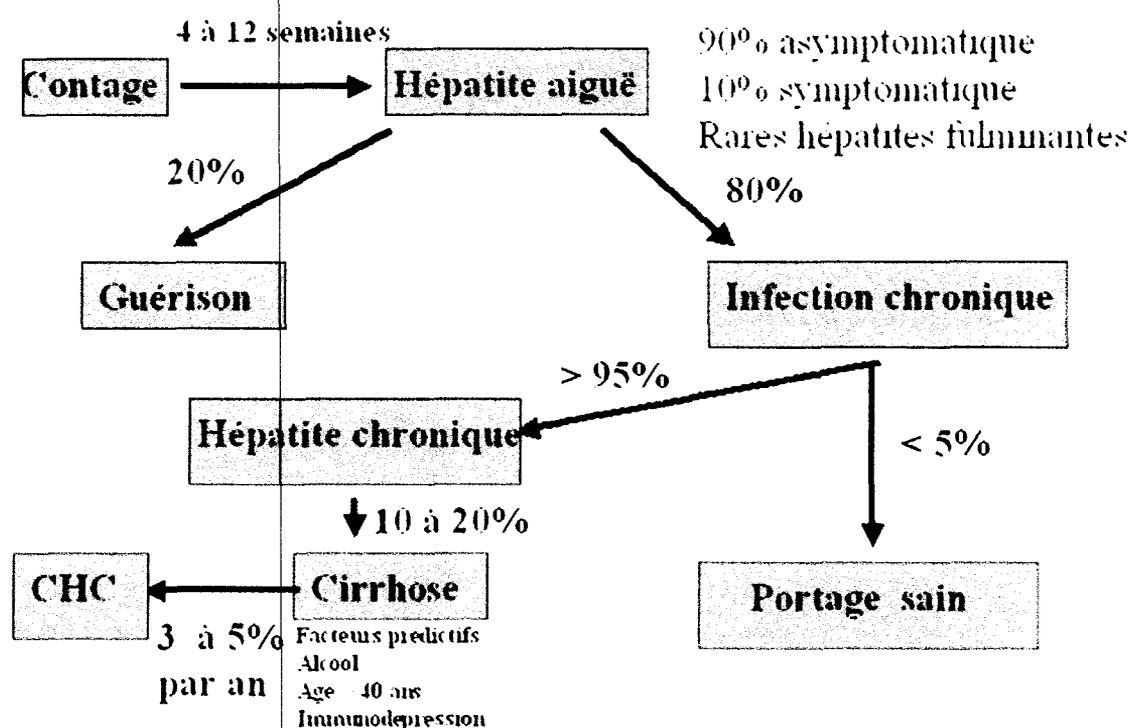
Une transmission intra-familiale du virus peut également survenir par le partage d'objets contondants (ciseaux, rasoirs...) contaminés par le sang d'un membre de la famille infecté. Fait important, chez 10 à 20 % des patients infectés par l'HCV, aucun facteur de risque n'est retrouvé.

La **prévalence** de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps est de 1 % dans les **pays occidentaux**, alors qu'elle peut approcher les 10 % en **Afrique**, avec 180 millions de personnes infectées dans le monde.

L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles est de durée très variable, de 4 à 12 semaines.

L'élément le plus inquiétant de l'hépatite C est, qu'au-delà d'une **primo-infection généralement asymptomatique** (90 % des cas), l'évolution se fait dans 70 à 80 % des cas vers la chronicité, avec chez 20 % des infectés chroniques un risque de **cirrhose** et de **cancer primitif du foie** après une incubation de 20 ans en moyenne pour la cirrhose et de 30 ans pour le cancer.

Histoire naturelle de la maladie après infection par le virus de l'hépatite C



L'infection à HCV constitue donc un très grave problème de santé publique à terme. L'évolution vers la cirrhose, par fibrose, est d'autant plus à craindre que le sujet est âgé (>40 ans), du sexe masculin, consommateur d'alcool ou co-infecté par HCV et HIV.

L'hépatite chronique C s'accompagne fréquemment d'anomalies immunologiques. Dans 35 à 55% des cas, une cryoglobulinémie mixte circulante est détectable.

Les **circonstances** justifiant le diagnostic virologique de l'infection à HCV sont : l'appartenance à un **groupe à risque**, une **asthénie** persistante, une **augmentation des transaminases**, des manifestations extrahépatiques de l'infection (**cryoglobulinémie**, vascularite).

Le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des **anticorps en ELISA**, qui depuis les premières trousse, a gagné en sensibilité et en spécificité. Leur sensibilité est proche de 100% chez les sujets immuno-compétents, mais il peuvent se révéler faussement négatifs chez certains patients hémodialysés ou immuno-déprimés (transplantés d'organes ou de moelle, sujets infectés par HIV). En cas d'ELISA positif, un **second sérum est analysé** pour se mettre à l'abri de toute erreur d'étiquetage du premier sérum. Des tests de confirmation fondés sur le principe de l'immunoblot peuvent être utilisés.

Un test supplémentaire éventuellement prescrit sera la recherche directe du génome de l'ARN viral **dans le sérum**. L'ARN du VHC peut être détecté par des techniques qualitatives fondées sur l'amplification de la cible telles que la PCR (polymerase chain reaction) ou la TMA (transcription mediated amplification). Les tests standardisés disponibles sur le marché ont des seuils inférieurs de détection compris entre 10 et 50 unités internationales d'ARN viral par mL. L'ARN viral peut également être quantifié et la mesure de la charge virale reflète le niveau de production hépatique de virus. Cette mesure peut être effectuée par des techniques d'amplification de la cible (PCR ou TMA) ou par des techniques d'hybridation avec amplification du signal (méthode des ADN branchés). Les seuils inférieurs de détection de ces techniques sont compris entre 50 et 1000 UI/mL.

Cette détection du génome viral est utile à titre diagnostique mais aussi pour décider du traitement à l'interféron et pour en suivre les effets.

Récemment un test de détection d'**antigénémie** (détection de l'antigène de **capside**) a été mis au point. Il se positive **avant l'apparition des anticorps**, permettant de réduire la "fenêtre diagnostique". L'antigénémie bien que moins sensible est étroitement corrélée à la charge

virale, de sorte que l'antigène de capsid peut être utilisée comme un marqueur indirect de répllication virale.

Le génotype du VHC peut être déterminé par diverses techniques de biologie moléculaire. On peut également déterminer le génotype en recherchant des anticorps spécifiques des principaux génotypes "sérotypage".

Il a pour but l'éradication du virus, prouvé par la négativation de la recherche du RNA viral sérique, mais ce but n'est actuellement atteint que dans la moitié des cas.

Le premier traitement dont on a disposé a été l'interféron (IFN) alpha recombinant administré par injection sous cutanée à la dose de 3 millions d'UI 3 fois par semaine durant 6 ou 12 mois. Une guérison temporaire est obtenue chez 40 % des patients avec normalisation des transaminases (souvent dès le 1er mois) mais une rechute survient dans les 2/3 des cas. Les résultats du traitement sont donc décevants avec en réalité 20 à 25 % de guérison définitive. En revanche, des données récentes indiquent qu'un traitement par IFN instauré dans la phase aiguë de la maladie (dans les 3 mois suivant le contagé) aboutit à une guérison dans plus de 90% des cas.

Le traitement de l'hépatite chronique C est aujourd'hui fondé sur la combinaison interféron alpha-ribavirine. L'interféron alpha est utilisé sous une forme retard dite "pégylée" car associé à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) qui lui confère des propriétés pharmacocinétiques permettant une administration hebdomadaire par voie sous-cutanée. Les résultats récents des traitements associant le PEG-IFN et la ribavirine indiquent une guérison de plus de 80% pour les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et de près de 50% pour le génotype 1.

Les éléments de mauvais pronostic, de risque d'échec du traitement, sont au départ un titre élevé de RNA dans le sérum, un génotype 1, un âge avancé, le sexe masculin, la

consommation d'alcool, même modérée ou l'existence d'une fibrose à la biopsie du foie.

De nouvelles molécules sont en cours de développement et l'on attend beaucoup de la mise au point d'inhibiteurs de la protéase ou de la réplicase virale. Des approches immuno-modulatrices ainsi que des vaccins à visée thérapeutique sont également à l'étude.

La **cirrhose** par HCV est une indication à la **greffe de foie** (C'en est actuellement une des plus fréquentes indications) mais malheureusement **l'infection récidive** après la greffe hépatique.

L'infection par le virus du VIH réalise une pandémie avec environ 34 millions de personnes infectées dans le monde. La progression de cette infection a été rapide si l'on prend en compte son caractère récent avec les premiers cas recensés au début des années 1980, et son identification en 1983, il y a donc 30 ans à peine. Cette progression est remarquable pour une infection présentant un taux de contamination pour un contact unique relativement faible, contact qui doit, qui plus est, être proche.

Le VIH est un rétrovirus, reposant donc sur une structure génétique ARN et deux enzymes clefs, la transcriptase inverse qui permet de rétrotranscrire son matériel génétique initial en ADN et l'intégrase qui permet ensuite l'intégration du génome viral à l'ADN de la cellule infectée. Il a pour cible le système immunitaire et plus particulièrement les cellules lymphocytaires T4 ainsi que les cellules dendritiques. Le virus détruit progressivement le système immunitaire jusqu'à parvenir à le rendre inefficace dans la défense de l'organisme contre le VIH et contre les autres pathogènes.

Ce mécanisme aboutit ainsi à plus ou moins long terme au stade SIDA de la maladie en l'absence de traitement efficace.

L'infection par le virus du VIH fait partie des 31 maladies à déclaration obligatoire.

Le SIDA est devenu la pire pandémie de l'histoire de l'humanité, une pandémie dont personne n'est à l'abri, quels que soit son sexe, sa race, sa classe et son orientation sexuelle. En 2007, au niveau mondial, 33,2 millions de personnes vivent avec le SIDA, 22,5 millions sont africains et environ 2,1 millions de personnes sont décédées des suites de leur infection au VIH dont 50 % en Afrique. Un tiers des personnes qui vivent avec le VIH ont entre 15 et 24 ans, environ la moitié des nouvelles infections touche cette tranche d'âge [12-17].

La clinique du VIH se décompose en 3 phases : la primo-infection, la phase chronique et la phase SIDA(1, 2).

Elle concerne les manifestations cliniques survenant dans les jours et semaines suivant la contamination. Les délais varient selon les auteurs, globalement cette période couvre les 45 premiers jours. Elle n'est symptomatique que dans la moitié des cas. L'intérêt du diagnostic précoce repose sur la grande contagiosité à ce stade et sur l'intérêt éventuel d'un traitement dès cette phase.

La clinique est aspécifique, rendant le diagnostic difficile. On retrouve un syndrome pseudogrippal, des éruptions maculo-papuleuses, des polyadénopathies, une pharyngite à type d'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée ainsi que des ulcérations cutanéomuqueuses. L'association d'un syndrome pseudo-grippal, d'une éruption cutanée et d'ulcérations cutanéomuqueuses doit faire fortement évoquer ce diagnostic.

C'est la phase la plus longue de la maladie dans son histoire naturelle, peu parlante sur le plan clinique mais, au niveau biologique, on observe une progression constante de la maladie, avec une réplication au niveau des organes lymphoïdes principalement. Cette phase est le plus souvent asymptomatique. On peut parfois observer un syndrome de lymphadénopathies généralisées, avec des adénopathies symétriques, le plus souvent présentes sur les régions supérieures du corps. Ce syndrome est retrouvé dans 20 à 50% des cas, sans signe fonctionnel.

Par ailleurs certaines infections, peu fréquentes chez les personnes immunocompétentes, doivent faire évoquer ce diagnostic en cas de rechute ou de chronicisation : -la dermatite séborrhéique -le prurigo -zona, volontiers multimétamérique, nécrotique ou récidivant - folliculite -verruques, condylomes et molluscum contagiosum

-candidose -leucoplasie chevelue de la langue Ou toute autre infection dont le caractère récurrent doit alerter : pneumopathies récurrentes, mycose buccale, ...

Cette phase correspond aux manifestations opportunistes secondaires à l'atteinte du système immunitaire par le virus. Sa définition varie selon les pays, prenant en compte soit le taux de lymphocytes T-CD4 dans les pays anglo-saxons, soit l'expression clinique comme en France, où cette phase correspond au stade C. Les infections ou pathologies classant SIDA sont répertoriées dans le tableau V. Tableau V Infections ou pathologies classant stade SIDA (E. PILLY, 2010)

Tableau V Infections ou pathologies classant stade SIDA (E. PILLY, 2010)

Les tests de diagnostic indirect sont basés sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques dirigés contre le VIH. Ils se divisent en 2 types, les tests de dépistage et les tests de confirmation.

Les tests de dépistage reposent sur une technique immunoenzymatique type ELISA. Actuellement les tests utilisés sont des tests de 4^{ème} génération recherchant la protéine p24 du VIH-1 et les anticorps IgM et IgG du VIH-1 et VIH-2 de façon combinée. Ces tests servent actuellement de référence pour le dépistage de l'infection. Les TDR (Test de Diagnostic Rapide) sont de plus en plus présents depuis quelques années en raison de leur facilité d'utilisation et de la rapidité de rendu du résultat (tableau VI).

Tableau VI Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage par le VIH (VIH.org)

	Tests rapides	Tests ELISA 4e génération
A V A N T A G E S	<ul style="list-style-type: none"> - facilité d'emploi - stockage à température ambiante - réalisable en tout lieu, tout endroit - résultats satisfaisants en termes de sensibilité et de spécificité lors de la phase chronique de l'infection 	<ul style="list-style-type: none"> - grande sensibilité y compris en primo-infection - excellente spécificité - facilement évaluable sur les panels congelés - automatisables à haut débit - réalisés à 37 °C - prix avantageux - traçabilité et enregistrement informatique des résultats
I N C O N V E N I E N T S	<ul style="list-style-type: none"> - manque de sensibilité dans les phases précoces de l'infection - manque de traçabilité, les résultats ne pouvant être enregistrés - subjectivité de lecture - problème d'élimination des déchets infectieux si utilisés en dehors des circuits de soins habituels - prix généralement élevé 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessité de chaînes de froid, d'électricité et de structures minimales de laboratoire

Ces TDR sont actuellement utilisés en cas d'accident d'exposition ou dans un contexte d'urgence. On peut ajouter à ces utilisations consensuelles l'utilisation faite dans les Armées lors des OPEX, en l'absence de laboratoire fiable à proximité.

Tout test indirect rendu positif ou douteux doit être confirmé par un second prélèvement bénéficiant d'un test de confirmation.

Ce test de confirmation est actuellement le Western-Blot, recherchant les anticorps dirigés contre plusieurs antigènes spécifiques du virus (glycoprotéines de paroi, enzymes, protéines de core).

Les tests de diagnostics directs visent à mettre en évidence les composants du virus lui-même, soit l'antigène (p24) soit l'ARN viral. Il s'agit alors de biologie moléculaire, où l'on cherche à identifier et à quantifier le virus même grâce à son ARN en utilisant une technique de PCR. On peut ainsi obtenir la charge virale, importante dans le suivi de la maladie, présentant un facteur pronostic, et déterminant la réponse au traitement antirétroviral.

On peut également procéder à un séquençage du matériel génétique afin de mettre en évidence les résistances au traitement.

Le traitement du VIH est variable selon le stade de la maladie, l'état général du patient, son observance, les caractéristiques virales, et sa biologie (charge virale, taux de CD4). L'objectif de traitement est de parvenir à une charge virale indétectable, soit inférieure à 2050 copies/ml selon les tests utilisés. Une fois initié, le traitement devra être maintenu à vie. L'initiation du traitement se fait au niveau hospitalier, après adhésion du patient au projet de soins et nécessite une prise en charge spécialisée.

Il existe plusieurs schémas de traitement possible du VIH. Les schémas les plus utilisés ont pour base l'association de deux INTI (Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse) auxquels on ajoute un troisième agent: -ajout d'un Inhibiteur de Protéase (IP) -ajout d'un Inhibiteur Non-Nucléotidique de la Transcriptase Inverse (INNTI) -ajout d'un Inhibiteur d'Intégrase

Le choix et l'évolution des traitements sont guidés par la réponse virale, la réponse immunologique, la tolérance et l'observance du patient ainsi que de l'évolution du génotype viral dans le temps.

Il existe dans le cadre de risque d'exposition au VIH, un traitement d'urgence à visée préventive, le Traitement Post Exposition (TPE), qui, s'il est débuté précocement permet une diminution du risque de transmission. Il s'agit d'une trithérapie de 28 jours qui doit être instaurée idéalement dans les 4h après le contact à risque, ce délai pouvant être porté jusqu'à

48h. Ce traitement débuté en urgence (tableau VII), doit faire l'objet d'une réévaluation auprès d'un spécialiste en maladie infectieuse et tropical.

VII. Prévention :

Les interventions comportementales et de conseil permettent d'assurer une prévention primaire des IST (y compris du VIH) et des grossesses non désirées. On peut citer:

- une éducation sexuelle complète et des conseils avant et après le dépistage des IST et notamment du VIH;
- des conseils sur les rapports protégés/la réduction des risques, ainsi que la promotion de l'utilisation du préservatif;
- des interventions ciblant les populations vulnérables et les plus concernées, comme les adolescents, les travailleurs du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et les consommateurs de drogues injectables; et
- Les actions éducatives et le conseil adaptés aux besoins des adolescents.

En outre, les activités de conseil peuvent améliorer la capacité qu'ont les gens de reconnaître les symptômes des IST et accroître la probabilité qu'ils consultent ou encouragent un partenaire sexuel à le faire. Malheureusement, l'insuffisance des connaissances du public et de la formation des agents de santé, de même que la stigmatisation fréquente dont les IST font depuis longtemps l'objet, sont autant d'obstacles à un recours plus large et efficace à ces interventions.

En effet, savoir que l'on est infecté·e par une IST permet non seulement d'adapter son comportement pour ne pas transmettre l'infection mais aussi de bénéficier de traitements qui permettront de guérir et donc de ne pas infecter d'autres personnes.

Le dépistage et traitement sont donc des outils qui permettent d'éviter la transmission des infections, au même titre que le préservatif.

Pour prévenir les infections par le virus VHB (hépatite B) et le papillomavirus, la vaccination est recommandée.

VIII. Conclusion :

Malgré les efforts considérables déployés en vue de recenser des interventions simples pour réduire les comportements sexuels à risque, il reste difficile de changer les comportements. Les recherches ont démontré qu'il fallait cibler des populations avec soin, puis fréquemment les consulter et les associer aux processus de conception, de mise en œuvre et d'évaluation.

Les personnes qui veulent être dépistées et traitées pour une IST sont confrontées à un grand nombre de problèmes, dont la rareté des ressources, la stigmatisation, la mauvaise qualité des services et l'inexistence ou l'insuffisance du suivi des partenaires sexuels.

- Dans de nombreux pays, les services relatifs aux IST sont fournis séparément et ne sont pas disponibles dans le cadre des soins de santé primaires, de la planification familiale ou d'autres services de santé classiques.
- Souvent, les services sont incapables de dépister les infections asymptomatiques, manquent de personnel qualifié, de moyens de laboratoire et d'un approvisionnement suffisant en médicaments appropriés.
- Les populations marginalisées qui connaissent les taux d'IST les plus élevés (comme les travailleurs du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les consommateurs de drogues injectables, les détenus, les populations mobiles et les adolescents) ont rarement accès à des services de santé adaptés.

L'OMS élabore des normes et des critères pour le traitement et la prévention des IST, renforce les systèmes de surveillance et de suivi, y compris concernant la gonorrhée résistante aux médicaments, et oriente le programme mondial de recherche sur les IST.

Les activités de l'OMS sont guidées par la *Stratégie mondiale du secteur de la santé contre les infections sexuellement transmissibles 2016-2021* par l'Assemblée mondiale de Santé en mai 2016 ainsi que par la *Stratégie mondiale pour la santé de la femme et de l'enfant*, établie sous les auspices du Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies, qui souligne la nécessité d'un ensemble intégré et complet d'interventions essentielles, notamment en matière d'information et de services pour la prévention du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles.

Bibliographie :

- 1) <https://www.who.int/fr>
- 2) <http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/1200faq.html>
- 3) <http://www.microbes-edu.org/>
- 4) Connaissances, attitudes des pratiques des cadres de contact de l'armée de terre vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles. thèse. 2013. 138p
- 5) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.10.2.3.html>
- 6) <https://preventionsida.org/fr/ist/comment-se-proteger-des-ist/>