

Spirochètes (ordre des Spirochaetales)

Ce sont des bactéries hélicoïdales flexibles très mobiles, fréquentes dans les eaux.

Un agent pathogène très important retiendra particulièrement notre attention... c'est l'agent de la **syphilis**.

D'autres maladies sont dues à des tréponèmes comme les **borrélioses** et les **leptospiroses**.

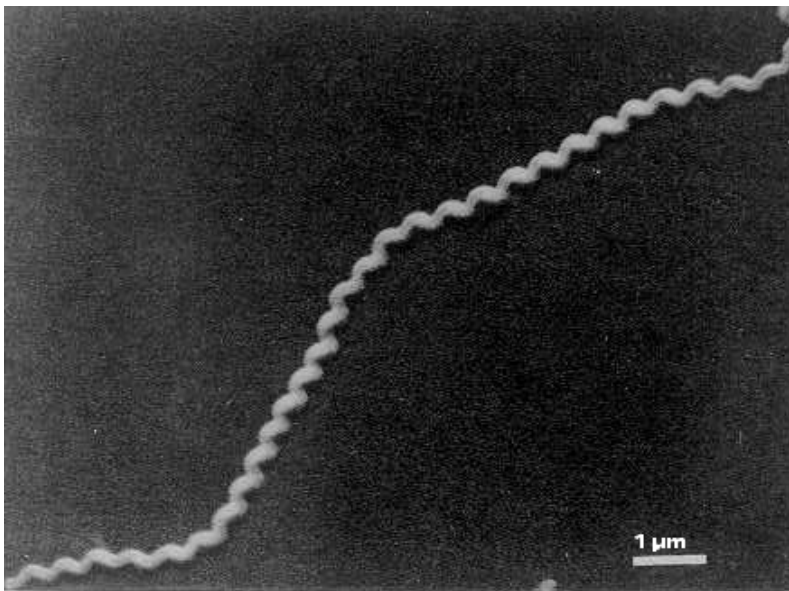
D'autres bactéries présentent des formes hélicoïdales : les spirilles (souvent avec des flagelles à l'extérieur), les *Campylobacter* et les *Vibrio*...

1. GÉNÉRALITÉS

1.1. Morphologie

La structure de ces bactéries est particulière. Leur faible largeur (0,1 à 0,3 µm) fait qu'elles ne sont pas toujours colorables par les méthodes classiques.

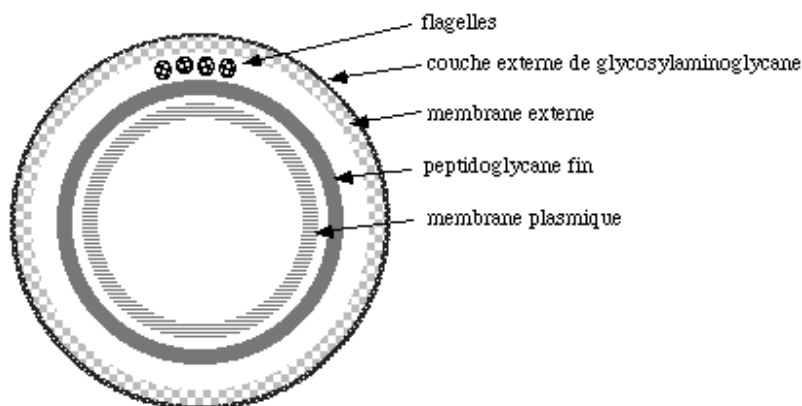
Au microscope électronique on peut distinguer un filament axial autour duquel la bactérie s'enroule (voir photo)

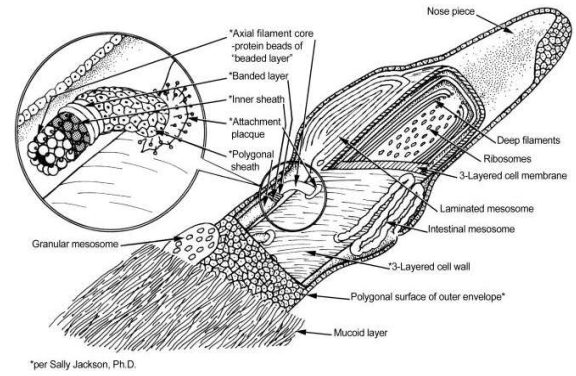
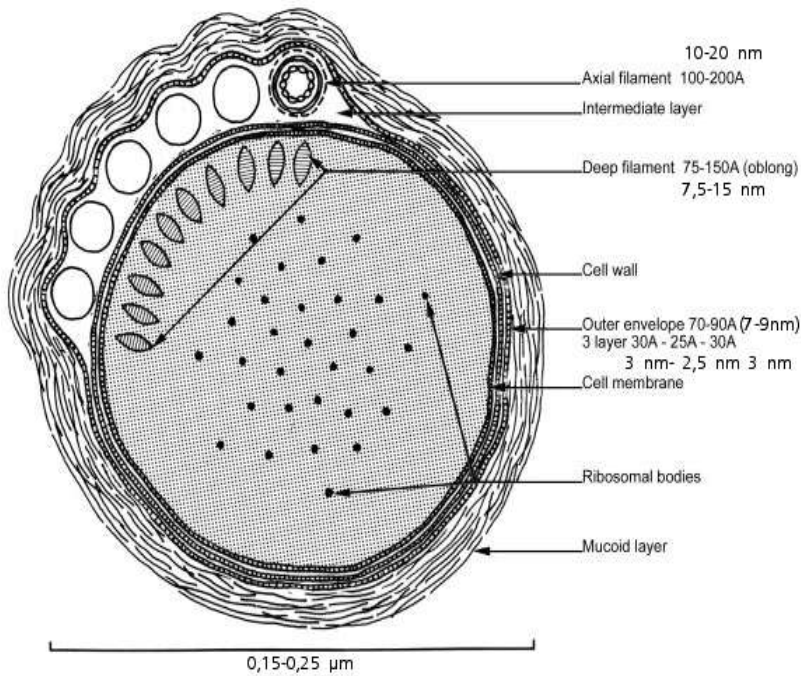


Leptospira

La structure est anucléée donc vraiment **procaryote**. Les spirochètes possèdent une paroi de type **Gram négatif** : **peptidoglycane** et **membrane externe** parfois recouverte d'une couche de glycosylaminoglycane (Nac-GalNH₂ et Nac GlcNH₂) provenant peut être de l'hôte.

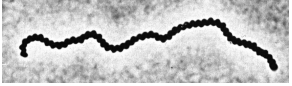
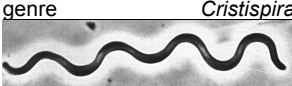
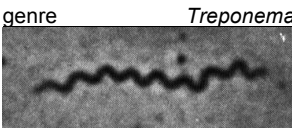
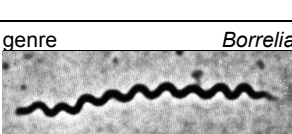
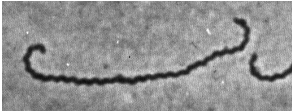
Mais ces deux structures, peptidoglycane et membrane externe, ne sont pas liées entre elles ce qui explique la flexibilité. Le filament axial est inclus entre peptidoglycane et membrane externe et il est constitué de paquets de flagelles polaires. Les deux schémas ci-dessous, provenant d'internet, le montrent :





1.2. Classification

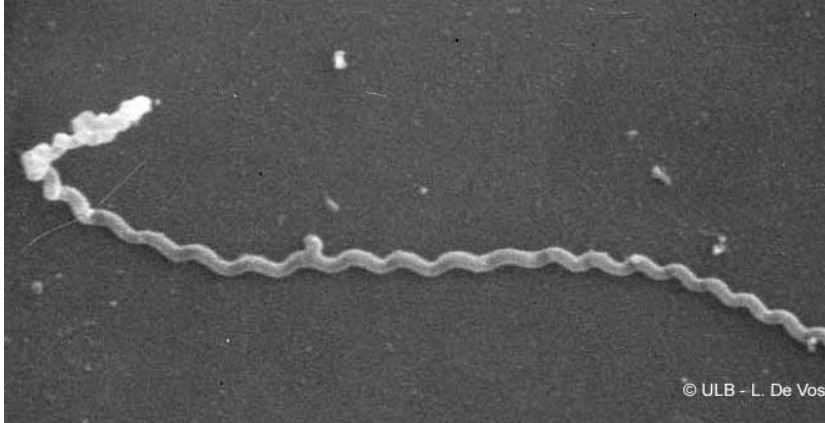
Les différents genres de spirochètes sont rassemblés dans la même division ou phylum XVII et se distinguent notamment par leur morphologie :

Famille	Genre	Morphologie	Habitat	Pouvoir pathogène	Culture
Famille des <i>Spirochaetaceae</i>	genre <i>Spirochaeta</i> 	longueur de 5 à 250 µm diamètre 0,20 µm	saprophytes des eaux et des boues	Pas de pouvoir pathogène pour l'homme	culture possible pour certains
	genre <i>Cristispira</i> 	longueur de 30 à 180 µm diamètre 2 µm	parasites des animaux	parasites des mollusques bivalves	non cultivés à ce jour
	genre <i>Treponema</i> 	longueur de 5 à 20 µm diamètre 0,20 µm 5-20 flagelles 6-12 spires régulières serrées	parasites des animaux	Espèce pathogène : <i>Treponema pallidum</i> agent de la syphilis	
	genre <i>Borrelia</i> 	longueur de 4 à 30 µm diamètre 0,35 µm 4-30 flagelles 5-7 spires régulières serrées	parasites des animaux	Espèces pathogènes : <i>Borrelia recurrentis</i> agent de la fièvre récurrente épidémique transmise par les poux et <i>Borrelia burgdorferi</i> agent de la maladie de Lyme transmise par les tiques.	culture difficile. Souches microaérophiles
Famille des <i>Leptospira-ceae</i>	 genre <i>Leptospira</i>	longueur de 4 à 20 µm diamètre de 0,10 µm 1 flagelle 20-30 spires régulières très serrées terminées en boucle	parasites des animaux	Espèces pathogènes : <i>Leptospira interrogans</i> responsable de la leptospirose ictéro-hémorragique humaine.	culture assez facile

2. **TREPONEMA PALLIDUM ET LA SYPHILIS**

2.1. La bactérie (classe 2)

Treponema pallidum sous espèce pallidum (découverte en 1905 par Schaudinn et Hofmann) spirochète incultivable in vitro aujourd'hui et qui est entretenu sur testicules de lapin (souche Nichols isolée en 1912 d'un LCR) ou sur d'autres animaux comme la souris. Il semble microaérophile. Durée de génération G = 30 heures in vivo.



Très fragile à l'extérieur (chaleur, froid, dessiccation, désinfectants...), il ne sera pas transmis par un séjour sur des toilettes contaminées...

2.2. La maladie

C'est une maladie (infection) sexuellement transmissible mondiale touchant 60 millions de personnes dans le monde.

En 1913, en Angleterre, la syphilis représentait 20 % des admissions dans les hôpitaux psychiatriques et 10 % de la population était infectée provoquant la mort de 2500 personnes (RFL 34-1 mars 2002).

Son origine est discutée entre

- Une origine antillaise avec l'apport en Europe par Christophe Colomb.
Une maladie infectieuse importante, transmise par voie sexuelle, a, de 1493 à 1497 ravagé l'Europe, alors en guerres.
En 1492, Christophe Colomb découvre le Nouveau Monde. Les marins de retour auraient disséminé l'agent pathogène qu'ils auraient contracté lors de "contacts francs avec la population locale". Les soldats espagnols, envoyés notamment en Italie pour le siège de Naples d'où le mal de Naples ou le mal français (assiégeants), auraient ensuite propagé la maladie dans toute l'Europe. La maladie se répand ensuite dans le monde entier "en perdant de sa malignité".
S'il s'agit de syphilis, on ne peut exclure qu'un cofacteur ait rendu cette épidémie importante, cofacteur qui pourrait être un virus immunosuppresseur.
Il est tout aussi probable que l'épidémie, si elle s'avère réelle, ait pu être le fait d'un autre microorganisme, car les caractères de virulence de cette supposée syphilis ne correspondent pas à la maladie actuelle. La découverte de lésions osseuses caractéristiques de squelettes dans l'Ancien monde semblent prouver que la maladie existait avant 1492. L'absence d'immunité de la population de l'époque ne semble donc pas un argument recevable. La découverte du Nouveau Monde ne serait alors que coïncidence. (voir La Recherche n°323 déc 1999)
- Une origine antique avec une reviviscence particulière au moment de la découverte des Amériques, en lien possible avec un autre microorganisme peut être immunosuppresseur.

Cette maladie est une longue maladie qui se développe en plusieurs étapes durant des années selon un schéma pouvant être proche de la description suivante (mais fort variable d'où la dénomination de "la grande simulatrice"):

1° Étape : Syphilis primaire

Les Tréponèmes traversent la peau à la faveur de petites abrasions cutanées ou muqueuses en moins de 10 min. Vingt et un jours environ après le rapport sexuel infectant il se forme, au niveau de l'inoculation, un chancre (ulcération dure arrondie de 3 à 5 mm de diamètre, suintante) accompagné d'une adénopathie importante et non douloureuse qui montre l'invasion lymphatique. Ce chancre est pratiquement invisible chez la femme car situé le plus souvent au niveau du col de l'utérus. Des chancres peuvent exister sur la peau ou dans la bouche. Les anticorps apparaissent et sont peut-être la cause de la formation du chancre dans lequel de nombreux tréponèmes se multiplient dans les granulocytes neutrophiles.

Ce chancre guérit spontanément en 4 à 6 semaines MAIS les Tréponèmes se disséminent dans l'organisme par voie sanguine.

L'absence ou la réaction limitée de l'hôte serait due à un manteau de protéines (glucides ?) de l'hôte sur le parasite. Il y aurait donc une certaine tolérance immunitaire.



chancre du pénis

2° Étape : Syphilis secondaire (tardive)

Cette dissémination sanguine s'accompagne de manifestations générales très multiformes (60 jours après le contagion et 45 jours après l'apparition du chancre) avec souvent fièvre (38°C), leucocytose modérée et VS accélérée et :

- roséole (éruption discrète disparaissant en quelques jours)
- plaques muqueuses, (lésions érosives suintantes et non douloureuses)
- suivie de syphilitides papuleuses (lésions cutanées papuleuses, non prurigineuses, de couleur rouge cuivré avec desquamation périphérique sur tout le corps et surtout paume des mains et plante des pieds.
- alopecie, atteinte des ongles
- polyadénopathie, céphalées tenaces, manifestations méningées ...



roséole

C'est la grande simulatrice car le diagnostic est très difficile.

Les lésions sont contagieuses : elles démontrent donc la présence de Tréponèmes ...

Elles durent quelques mois à 2 ans. La réduction des troubles est liée à l'immunité qui devient plus efficace lentement.

La syphilis devient alors latente sans symptômes et n'est plus contagieuse.

• 3° Étape : Syphilis tertiaire

Chez certains malades (10 à 20 %), se développe, deux à 20 ans plus tard, une syphilis tertiaire avec atteintes cutanées (gommès, ulcérations chroniques, tubercules), cardiovasculaires (aortite, anévrisme de l'aorte) et cérébrales (méningite conduisant à des paralysies générales) conduisant à la mort, atteintes dont l'origine probable est immunitaire en lien avec la persistance de quelques Tréponèmes dans l'organisme. Des lésions osseuses permettent de soupçonner la maladie dans les recherches archéologiques.

Les anticorps et les lymphocytes T développés par le malade lors de l'infection ne lui permettent pas de se débarrasser des Tréponèmes. Ils empêchent seulement une réinfestation et limitent sérieusement l'infection sans pour autant tuer tous les Tréponèmes.

On peut penser qu'il y a tolérance immunitaire contre le germe et que les manifestations cliniques sont liées à la réaction immunitaire, exacerbées chez certains individus (sorte d'hypersensibilité ??? ou d'autoimmunité). *Treponema pallidum* se cache peut être sous un manteau glucidique de l'hôte ?

La syphilis tertiaire a disparu en Europe occidentale et Amérique du Nord.

Après traitement, ces anticorps résiduels ne sont pas protecteurs d'une réinfection.

Quelques données épidémiologiques (d'après <http://www.sfrl.fr/biosant/8c.html>)

En France, l'incidence de la maladie était de 40/100 000 en 1946, de 3/100 000 en 1954. Elle est estimée à moins de 10 en Europe de l'Ouest. Les tests réalisés sur les dons de sang, seules données disponibles, montrent 40 positifs pour 100 000 en 1987 (sur les dons de sang) et 13 en 1991.

La libération sexuelle des années 1970-80 a provoqué une forte recrudescence, en particulier dans les populations homosexuelles. Le SIDA a eu évidemment l'effet inverse.

Une recrudescence est observée en France dans le cadre d'un réseau limité de surveillance : 37 cas en 2000, 207 en 2001 et 401 en 2002. Cette épidémie concerne essentiellement des homosexuels/bisexuels et la fellation non protégée en est le principal vecteur. (voir BEH n°3/2004)

On estime le nombre de nouveaux cas à 12 millions dans le Monde. La progression est très forte en particulier en Europe de l'Est : en cas déclarés, on passe en Russie, de 5,4 pour 100 000 en 1990, à 34 en 1993 et 263 en 1996 ! La situation est la même dans toutes les républiques issues de l'URSS et l'importance des réseaux de prostitution entre ces pays et l'Europe de l'Ouest justifie une surveillance épidémiologique sérieuse.

2.3. Mode de contamination

Il est essentiellement sexuel car le germe est très fragile à l'extérieur : à partir des chancres plus ou moins apparents les Tréponèmes sont libérés et passent au travers de la muqueuse du partenaire (anale, génitale ou buccale et même la peau dans le cas de la roséole avec des lésions muqueuses érosives).

Le passage transplacentaire de la mère à l'enfant est possible durant toute la grossesse mais le risque est majeur à partir du 4^e mois et conduit à une syphilis multiforme, de la mort in utero à une forme apparaissant 5 à 25 ans plus tard ! La contamination à l'accouchement est aussi possible à partir d'un chancre maternel.

La transmission par le sang est possible et impose la recherche des anticorps en transfusion sanguine.

2.4. Diagnostic bactériologique

Le diagnostic bactériologique par mise en évidence de l'antigène est en concurrence avec le diagnostic immunologique beaucoup plus simple à mettre en oeuvre et plus efficace. Toutefois, le Tréponème peut être mis en évidence, AVANT TOUT TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE :

- examen du prélèvement d'un chancre
 - au microscope à fond noir, avec pour les localisations anales et buccales un risque de confusion avec des *Treponema* commensaux.
 - ou en immunofluorescence (avec des anticorps anti *Treponema pallidum* marqués à la fluorescéine ou des Ac non marqués puis des Ac anti Ac marqués), technique plus spécifique
 - ou à la rigueur par coloration de Fontana-Tribondeau ou Vago qui déforment les Tréponèmes
 - ou à l'aide de sondes de DNA radioactif de *T. pallidum* (recherche).
- ou par inoculation au lapin, méthode lourde mais très sensible.

2.5. Diagnostic immunologique

Le diagnostic immunologique est fondamental : la mise en évidence des anticorps anti *Treponema pallidum* est beaucoup plus facile et la durée de l'infection, peu grave au départ, permet d'attendre la séroconversion.

2.5.1. Les antigènes sont :

- un **haptène lipidique de la paroi de *T. pallidum***, associé à des protéines, très proche du cardiolipide, phospholipide (phosphatidyl-glycérol) retrouvé notamment dans le coeur de boeuf et dans la membrane interne des mitochondries. C'est l'haptène lipidique de Wasserman, commun à de nombreux Tréponèmes et d'autres bactéries.
On ne sait pas vraiment si ce cardiolipide est bien présent chez *T. pallidum*.
- des **polyosides de surface de la paroi**

- des **protéines flagellaires des faisceau de flagelles**, communs à tous les tréponèmes.

2.5.2. Principe des réactions utilisées

a. réactions à antigènes cardiolipidiques

On utilise une réaction d'agglutination passive : les Ag (haptènes) sont fixés sur des particules de latex. C'est le test du **VDRL** (*Veneral Disease Research Laboratory*). Test peu spécifique car des faux positifs comme les malades atteints de lupus érythémateux disséminé.

b. réactions à antigènes tréponémiques

Les Ac non spécifiques (Ac de groupe et cardiolipide) peuvent être éliminés par addition d'une suspension de Treponèmes de Reiter qui les adsorbe. Les réactions sont ainsi rendues plus spécifiques. (adsorbant ou sorbent)

Trois catégories de tests :

- test de NELSON** : immobilisation des T. pallidum par des Ig en présence de complément de cobaye. On fait réagir les Tréponèmes et le sérum et l'on mesure le taux d'immobilisation

$$T = \frac{\text{formes mobiles témoin} - \text{formes mobiles essai}}{\text{formes mobiles témoin}}$$
 Au delà de 50 % le test est positif, au dessous de 20% négatif, douteux entre. Ce test est réservé à la référence au vu du coût et de la mise en oeuvre.
- Test du TPHA** : hémagglutination passive (TPHA = Treponema pallidum Hemagglutination assay) On utilise des hématies sensibilisées par un extrait de T. pallidum (hématies-Ag)
- Immunofluorescence indirecte ou FTA** (Fluorescent Treponemal Antibody test) On utilise une lame portant les Ag de T. pallidum. Les Ac plasmatiques se fixent sur les Ag et des Ig fluorescentes anti Ig humaines permettent de mettre en évidence les Ac fixés.
- Immunochromatographie (à vérifier)**

c. évolution du taux des Ac (cinétique) et place des tests

cas de syphilis traitée précocément	Cas de syphilis traitée tardivement ou non traitée	Cas de syphilis congénitale
30 jours après la contamination : IF + puis TPHA + 80 jours après la contamination : VDRL + puis Nelson +. Les Ac disparaissent assez rapidement vers le 150e jour environ.	Les Ac ne disparaissent quasiment jamais. Seules les IgM vont disparaître.	Chez les nouveau-nés il faut distinguer les Ac maternels des Ac du bébé : les IgM sont spécifiques du nouveau-né. Les Ac ne disparaissent quasiment jamais. Seules les IgM vont disparaître.

d. démarche de diagnostic immunologique

ATTENTION : la démarche "officielle" risque de changer prochainement. L'immunofluorescence est généralement abandonnée.

Le dépistage est réalisé par VDRL et TPHA (éventuellement IF)

Le dosage est réalisé soit par TPHA, soit par IF (éventuellement VDRL).

Dépistage par VDRL :

Il comporte un test avec le sérum et deux tests avec des sérums négatif et positif.

Dépistage par TPHA

Il utilise des hématies test et des hématies témoin.

L'adsorbant élimine les Ac non spécifiques. Il est mis dans les hématies test.

Les tests réalisés sont :

- la vérification de la non agglutination des réactifs hématies (témoin et Ag).
- la vérification de la non agglutination d'un sérum négatif avec les hématies test et témoin.
- la vérification de l'agglutination d'un sérum positif avec les hématies tests et de la non agglutination avec les hématies témoin.
- le test du sérum avec les hématies test (agglutination éventuelle) et les témoins (non agglutination)

Dosage par VDRL et TPHA

Les mêmes réactions sont réalisées sur des dilutions successives

Dosage par IF

Il utilise des Ac anti-Ig humaines marqués à la fluorescéine.

Un certain nombre de témoins doivent être réalisés pour valider la technique :

- témoin pour le tampon de dilution BABS afin de vérifier qu'il est bien négatif

- témoin pour l'adsorbant qui doit être négatif
- témoin sérum positif
- témoin sérum négatif
- témoin d'adsorption (sérum négatif contenant des Ac anti Reiter) qui doit être négatif

2.6. Traitement

Il a utilisé de façon assez efficace des sels arsénicaux (1905) ou de bismuth (1921)

De façon plus discutable on a utilisé l'injection du paludisme pour soigner en constatant que la fièvre provoquait la régression des troubles nerveux ! Ce traitement dangereux et peu efficace a été abandonné avec l'arrivée de la Pénicilline. (RFL 341)

Très facile aujourd'hui, il utilise (2016) la Benzathine pénicilline par voie parentérale (2,4 millions d'unités en voie IM). En cas d'allergie, doxyxycline IM 200 mg x 2 durant 14 jours. Si la patiente est en plus enceinte, une desensibilisation à la pénicilline est entreprise avant le traitement...

Attention, les céphalosporines récentes sont souvent inefficaces.

Voir : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2014-novembre.pdf

2.7. Prophylaxie

Il n'existe pas de vaccin malgré d'importantes recherches. Les difficultés sont en partie liées à l'impossibilité d'obtenir une culture abondante de la souche.

La prévention individuelle est essentiellement réalisée comme pour toutes les MST par l'usage du préservatif ou de l'abstinence...

La prévention collective est réalisée par le dépistage systématique par examen sérologique en particulier :

- avant les mariages et les naissances pour limiter la contamination des enfants
- au niveau des dons du sang pour éviter la transmission sanguine.

Remarque :

Des variétés de *Treponema pallidum* ou proches donnent des maladies semblables, non sexuellement transmissibles :

- *Treponema pallidum* sous espèce *endemicum* qui donne le **bejel**, syphilis non IST, maladie familiale des pays secs d'Afrique (Sahel), transmise par les lésions cutanées.
- *Treponema pallidum* sous espèce *pertenue* : **pian** (tuméfactions de la peau, non IST, moins grave) très comparable au bejel.
- *Treponema carateum* : **pinta** (lésions cutanées, non IST, moins grave)

Elles peuvent conduire à des faux positifs pour des immigrées lors du sérodiagnostic de la syphilis. Un cas a fait l'objet d'un rapport de stage au lycée pour une femme provenant des Iles du Cap Vert, au large de la côte ouest de l'Afrique.

Remarques :

Il existe des Tréponèmes anaérobies strictes, en particulier *T. vincentii*...

Il n'existe pas de vaccin malgré d'importantes recherches.

Données complémentaires

Du Monde du **9 mars 2013** :

- 1,5 million de femmes infectées (2008 - Monde) autant que de femmes infectées du sida.
- moins de 10% de cas détectés.
- 1,4 million de femmes enceintes ont probablement une syphilis active avec pour conséquences :
 - 212 000 enfants mort-nés
 - 107 000 décès en période néonatale
 - 62 000 prématurés ou en retard pondéral à la naissance
 - 150 000 nouveaux-nés atteints de syphilis congénitale
- prévalences :
 - 2,13 % Afrique subsaharienne (femmes vues en consultation prénatale)
 - 0,84% Amérique latine
 - 0,62% Asie
 - 0,33% Pacifique
 - 0,16% Europe (plus fort taux : Roumanie)

Voir articles complémentaires à la fin du chapitre

3. BORRÉLIOSSES

Ce sont des bactéries transmises par le POU (*Pediculus humanis*) ou la TIQUE parasites externes de l'individu. Le pou est un insecte sans ailes (6 pattes) tandis que la tique est un acarien (8 pattes).

Une particularité biochimique : le DNA des *Borrelia* est linéaire (950 Kbases)... et accompagné de plasmides linéaires ou circulaires.

Les *Borrelia* sont microaérophiles, catalase et peroxydase – mais superoxyde dismutase +. Elles semblent avoir besoin d'acides gras et de N-Acétyleglucosamine au moins. La culture est très difficile avec une durée de génération de 6 à 12 heures.

Une grande variabilité des gènes des lipoprotéines de surface explique en partie l'échappement au système immunitaire. Les *Borrelia* sont aussi capables de s'entourer dans les membranes plasmiques cellulaires ou de se recouvrir de débris cellulaires, de plaquettes... pour se masquer. Des protéines sécrétées sont capables d'empêcher l'action du complément., d'autres évitent l'immobilisation de la bactérie par la fibrine (activation du plasminogène ?).

3.1. *Borrelia recurrentis* (fièvres récurrentes)

La fièvre récurrente due à *Borrelia recurrentis*, localisée en Éthiopie et peut être en Amérique du Sud et Chine du Nord, se caractérise par :

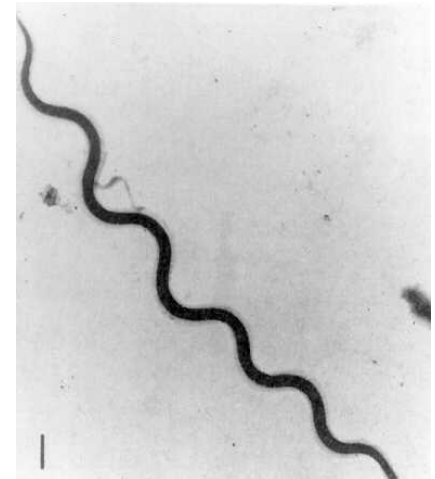
- transmission par le pou écrasé qui libère les *Borrelia* traversant ensuite la peau
- incubation silencieuse de 2 à 10 j
- phase septicémique avec fièvre, frissons, signes neurologiques divers
- une chute de la température avec hypotension au 6^e j
- une rechute au 14^e j en raison des variations antigéniques
- puis la répétition des (chute et rechute) 3 à 10 fois selon l'espèce de *Borrelia*.

Ces rechutes sont dues à la variation antigénique de la souche par transposition d'un gène silencieux codant pour un antigène de surface vers un plasmide où il s'exprime.

La fréquence de la transposition est de 10^{-3} à 10^{-4} . Il existe évidemment plusieurs plasmides silencieux codant pour différents antigènes de surface.

Diagnostic direct par mise en évidence dans le sang de la bactérie (culture), par inoculation au souriceau, réservée à des laboratoires spécialisés.

Il existe des fièvres récurrentes transmises par les tiques (*B. duttoni*, *caucasica*, *venezuelensis*...)



barre 1 µm

3.2. *Borrelia burgdorferi* et apparentées (ou complexe *burgdorferi*) (maladie de Lyme)

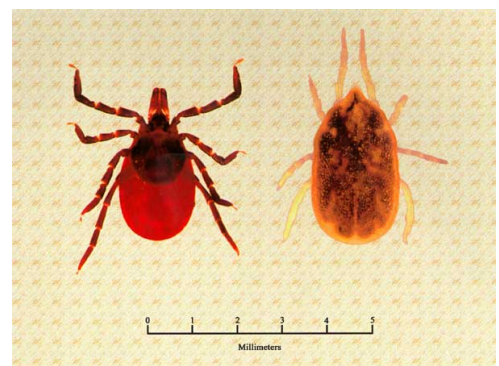
La **maladie de Lyme**, objectivée à Lyme, ville du Connecticut, est due à *Borrelia burgdorferi* bactérie transmise par une tique (*Ixodes*), acarien ayant besoin de repas sanguin lors des différentes étapes de son développement.

Les analyses DNA-DNA ont toutefois montré l'existence de plusieurs espèces cause de maladie de Lyme soit *B. burgdorferi* seule présente aux USA, *B. garinii*, *B. afzelii* et *B. valaisiana* majoritaires en Europe.

Après piquûre de la tique, les *Borrelia* provoquent des **lésions érythémateuses migrantes** qui vont s'étendre à partir du point de piquûre : c'est l'érythème migrant. Le passage par le sang est fréquent et peut entraîner des troubles divers plus ou moins graves : atteinte infectieuse cardiaque pouvant être mortelle (8% aux USA, très rare en Europe), méningite entraînant des troubles neurologiques multiformes assez ressemblant à ceux de la neurosyphilis, arthrite septique (souvent au genou) invalidante lors du passage à la chronicité. Les signes ne sont pas toujours aussi évidents et la maladie est de diagnostic souvent difficile. Cette variabilité est en lien avec celle des souches de la bactérie. Une dépendance aux réactions d'hôte (mécanismes immunopathologiques) est aussi en jeu.

La chronicité peut s'expliquer par la présence de formes L (sphéropastes), *Borrelia* ayant perdu leur paroi et persistant dans des cellules, ou bien par des formes kystiques de description récente (accumulation de *Borrelia* entourés d'une membrane).

L'homme n'est ici qu'un hôte occasionnel à la fois de la tique et de la



tiques

bactérie.

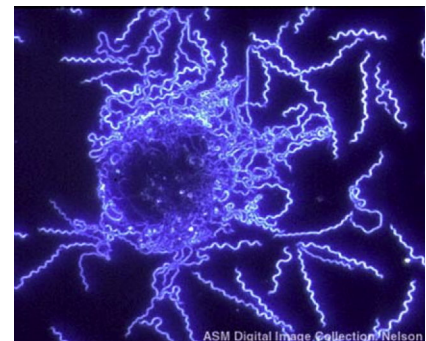
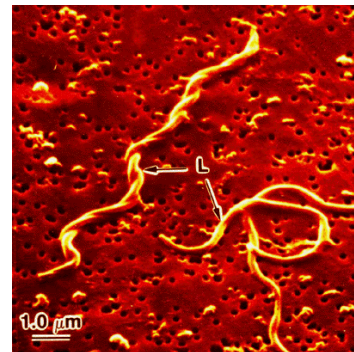
La maladie est présente dans toutes les régions tempérées du globe dans les régions humides et boisées, surtout entre mai et octobre.



Carte de l'endémie de la maladie de Lyme



érythème migrant



microscopie à fond noir

Diagnostic

Par immunofluorescence ou enzymologie mais il est très discuté car le malade est souvent séronégatif (40 % des cas) et les séropositifs asymptomatiques très nombreux (Alsace : 10% des donneurs de sang positifs, 45% des bucherons). Un western-blot peut le compléter.

L'amplification génique est possible mais c'est la culture qui permettra le mieux d'affirmer le diagnostic. Malheureusement, cette culture est longue, difficile et coûteuse et ne peut donc être pratiquée en routine.

Le traitement par les antibiotiques ne pose pas de problème (doxycycline, amoxicilline, ceftriaxone).

Une antibioprophylaxie par une dose unique de doxycycline dans les 72 heures suivant la morsure est proposée depuis peu.

Note :

La transmission est possible par la transfusion sanguine et le passage transplacentaire fréquent et pouvant conduire à l'avortement ou une borréliose néonatale.

Voir Option bio n°290 avril 2002.

À lire : <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=78>

Et <https://fr.wikipedia.org/wiki/Borrelia>

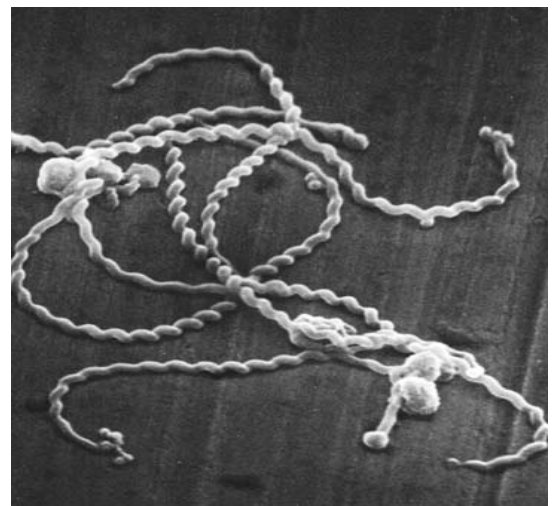
4. LEPTOSPIROSES

Les Leptospires (*Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira interrogans*, plusieurs sérotypes, etc...) sont contractées lors de **baignades en eau douce** ou au contact de l'animal infecté, soit par passage transcutané, soit par passage transdigestif.

Ils sont classés en classe 2 (parfois 3) pour la manipulation : le danger est important pour le laborantin.

L'extrême mobilité de la bactérie lui permet d'échapper aux défenses non spécifiques de l'hôte. L'incidence de la maladie est très grande dans les pays humides et tropicaux : 3 % au Vietnam, 20 à 200 fois plus élevée en France d'outremer qu'en métropole (entre 0,1 pour 100 000 à 1 pour 100 000 selon les régions de métropole)...

Ce sont les **urines de rat** ou de porteur humain qui contaminent les eaux et transmettent la bactérie. Il s'agit donc d'une anthroponose.





La maladie est très variable selon les individus de la forme asymptomatique à la forme ictérohémorragique grave avec atteinte hépatique et rénale (5 %).

La première étape, 4 à 12 jours après la contamination, est une septicémie qui dure 6 jours avec fièvre et permet la dissémination dans de nombreux organes de la bactérie, en particulier dans le foie où la bactérie semble déclencher l'apoptose d'hépatocytes favorisant sa multiplication (G=8 h). Une rechute fébrile a lieu au 15^e j puis la guérison apparaît vers le 20^e j. Durant la phase post-septicémique, l'infection est hépatorénale. L'individu excrète alors des leptospires dans les urines, leur multiplication ayant lieu dans les tubules.

La mortalité peut atteindre 10 %.

Le diagnostic peut utiliser l'immunologie (laboratoires spécialisés), la culture permettant de préciser l'espèce, la PCR.

Le traitement ne pose pas de problème. Une vaccination est possible à l'aide de *Leptospira* inactivées par le méthanal (formol) et la chaleur. Elle est particulièrement utile aux égoutiers, très exposés à la leptospirose.

COMPLÉMENTS

Sites et documents

- Annales de l'Institut Pasteur : Borréliose de Lyme, syphilis et autres spirochètoses (1993) Elsevier
- **BEH n°35-36/2001**
- **Belles images** : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/slm-maa/slides/syphilis/index.html>
- <http://www.microbes-edu.org/etudiant/Treponema.html>

LA SYPHILIS, MALADIE D'HIER, TOUJOURS D'ACTUALITÉ

TECHNIQUE ET BIOLOGIE- 1995-1-3 à 4 (revue aujourd'hui disparue)

La syphilis est apparue en Europe à la fin du XVe siècle provoquant des lésions cutanées tellement repoussantes que même les lépreux chassaient les syphilitiques pour éviter une contagion. Toutes les couches sociales ont été atteintes. D'après les chroniqueurs de l'époque, cette maladie, inconnue jusque-là a atteint un vingtième de la population. Plusieurs noms ont été donnés à cette affection qui s'est vite répandue : bubas, maladie serpentine, mal français (appellation italienne !), mal napolitain (appellation française !). En fait le mot syphilis est venu du nom d'un poème de Fracastor (1521), dans lequel le berger Syphilus est puni du mal vénérien pour avoir offensé le Dieu Soleil en renversant ses autels.

L'arrivée en Europe de cette affection semble, d'après les travaux de Jeanselme, liée à la découverte de l'Amérique par Christophe Colomb en 1492. Les marins espagnols, lors de leurs passages à Cuba puis à Haïti (Ispagniola), usent largement de l'accueil féminin local. De retour en Espagne, les mêmes marins disséminent la maladie à partir de Barcelone où C. Colomb est reçu en grande pompe par la Cour. Un médecin exerçant à Barcelone en 1493, Ruy Diaz de Isla, note « j'ai soigné des personnes de la première escadre, et sur laquelle revinrent beaucoup de malades atteints de ce mal ». Et d'après BARTHOLOMÉ DE LAS CASAS, la maladie existait sur l'île avant l'arrivée des chrétiens, et "tous les Espagnols qui n'observèrent point la vertu de chasteté furent atteints de bubas".

Par ailleurs, en septembre 1494, le roi Charles VIII entre en Italie avec son armée pour lutter contre le roi de Naples. Mais cette armée, composée essentiellement de mercenaires espagnols déjà contaminés, mène la grande vie à Florence, puis à Rome puis à Naples. Au bout de 6 mois, Charles VIII revient à Lyon et dissout son armée. Peu de temps après, la maladie se répand dans la région lyonnaise. Cet épisode militaire a inspiré à Voltaire quelques rimes

« Quand les Français à tête folle
S'emparèrent de l'Italie
Ils conquièrent à l'étourdie
Et Rome et Naples et la vérole »

Ce thème est repris par d'autres. Ainsi en 1530, est publié "*Le triomphe de Très Haute et Très puissante Dame Vérole*" attribué à RABELAIS.

Les mercenaires rendus à la vie civile et appartenant à différents pays européens propagent vite cette nouvelle maladie en rentrant chez eux. L'Italie est entièrement contaminée en deux ans. La France puis la Belgique, la

Hollande, l'Angleterre et l'Allemagne sont atteintes. Au XVI^e siècle, le monde entier est contaminé par la syphilis qui a été importée en Afrique par les Juifs chassés d'Espagne, en Chine par les Portugais, en Amérique du Sud par les Espagnols, en Californie par la ruée vers l'or.

Les principaux aspects cliniques ont été vite reconnus. La lésion primaire a été décrite dès 1548: "celui qui s'est uni d'amour charnel avec une femme souillée contracte la contagion aux organes génitaux". La période secondaire est marquée par la persistance de pustule pendant une année. Au XVIII^e siècle, Astruc décrit la syphilis congénitale, remarquant que les enfants atteints sont "à demi pourris et hors d'état de vivre, ils sont écrouelleux, rachitiques, bossus, maigres et périssent de bonne heure". En 1780, est créé l'Hospice de Vaugirard pour les femmes enceintes syphilitiques, car "les femmes gâtées font plus de ravages que la poudre et l'épée". VIDUIS constate que la syphilis évolue par différents stades cliniques séparés de longues périodes muettes : " la maladie conclut des trêves, mais ne signe pas la paix ".

Astruc remarque, de même, que le "virus vénérien peut demeurer caché dans le sang plusieurs années, puis se remettre en mouvement avec une violence qui fait payer bien cher le repos précédent". Au début du XIX^e siècle, Alfred FOURNIER décrit les atteintes viscérales de la syphilis dans son célèbre "Traité de la syphilis".

Au début du XVIII^e siècle, DESSAULT pense que la maladie est due à des vers microscopiques répandus dans le sang, "qui se multiplient comme des insectes" selon Fracastor. D'après MORGAGNI (1761), "ces petits corps rongeurs altèrent les humeurs des artères qu'ils affaiblissent en les corrodant çà et là".

Au début du XX^e siècle, SCHAUDINN et HOFFMAN découvrent le tréponème, et WASSERMAN, à Berlin, applique à la syphilis, la réaction de déviation du complément de Bordet. Puis FONTANA en Italie et TRIBONDEAU en France mettent au point la coloration argentique. En 1949, Nelson découvre le test d'immobilisation des tréponèmes. Les progrès de la biologie vont permettre d'affiner encore les méthodes diagnostiques.

Le traitement a débuté classiquement par les prières à Saint Damien, puis les saignées, les purgatifs, le sirop de vipère, et enfin le mercure, en frictions, en fumigations puis per os et enfin en injections. Puis le gaiac a eu son heure de gloire. Au XX^e siècle, sont codifiés les traitements par les dérivés arsenicaux trivalents (1910) et pentavalents (stovarsol, 1923), les sels de bismuth (1921) et enfin la pénicilline (1943).

Toutes les couches de la société ont payé un tribut à la syphilis, jusqu'aux rois (FRANÇOIS 1^{er}), papes (ALEXANDRE VI BORGIA), en passant par les peintres (LAUTREC, GAUGUIN) et les écrivains (Alphonse DAUDET, MALLARMÉ, BAUDELAIRE, MUSSET, MAUPASSANT) etc...

Du fait de l'emploi généralisé de la pénicilline à partir de 1950, la syphilis avait nettement régressé. Mais la diversification des antibiotiques, et donc le moindre usage de la pénicilline, a permis à la syphilis de réapparaître. Une nette recrudescence a été constatée dans les années 1980, en particulier chez les homosexuels américains (l'incidence a augmenté de 300 % de 1967 à 1979 !). L'apparition du sida avait provoqué une prise de conscience des risques et l'adoption de mesures préventives, a entraîné une diminution importante de l'incidence de la syphilis homosexuelle. L'incidence globale de la syphilis a baissé jusqu'en 1985, mais a augmenté de nouveau depuis 1986, en raison de la transmission hétérosexuelle. Il en est de même de la syphilis congénitale, surtout aux Etats-Unis.

En Afrique, l'incidence augmente malgré l'absence de statistiques fiables. En France, l'incidence semble stable. Enfin la survenue du sida a modifié certain aspect de la syphilis chez les sujets séropositifs. Si les constatations de lésions plus importantes en phase primaire a été remarquée par certains et contestée par d'autres, les auteurs s'accordent pour noter les modifications sérologiques (peu de réponse malgré une syphilis évolutive) et clinique (évolution plus rapide vers la neurosyphilis).

Ces notions, montrant combien la syphilis est à la fois ancienne et toujours d'actualité, justifient bien que la revue "Technique et Biologie" lui consacre un numéro entier, sous la plume du Professeur DAGUET.

P. BOURÉE (TECHNIQUE ET BIOLOGIE 1995-1-4)

Le dépistage de la syphilis

(Ilana LÖWY dans Pour La Science n°231 de janvier 1997 – rubrique Présence de l'Histoire)

Déclarées syphilitiques par un test présumé fiable, de nombreuses personnes saines ont été traitées inutilement par le mercure ou l'arsenic.

Enfin, le corps médical disposait d'un test de dépistage de la syphilis fiable. La propagation de la maladie allait être enrayerée grâce aux traitements disponibles dans les années 1930 des dérivés - toxiques - du mercure et de l'arsenic. Le test a été pratiqué à grande échelle sur la population générale. On a alors constaté que le test de WASSERMANN n'avait pas la fiabilité escomptée une proportion notable de la population qui n'était pas infectée a subi inutilement un traitement toxique.

Le 10 mai 1906, le bactériologiste allemand August von WASSERMANN publie un article décrivant un test sanguin qui permet de diagnostiquer la syphilis. Depuis les années 1890, les bactériologistes sont persuadés qu'au cours d'une infection microbienne, des anticorps spécifiques dirigés contre l'agent infectieux apparaissent dans le sang

WASSERMANN et ses collègues tentent de mettre en évidence des anticorps dirigés contre la bactérie *Treponema pallidum* dans le sang des malades (ces anticorps sont détectés par une réaction mise au point par Jules BORDET en 1901, à l'Institut Pasteur, de sorte que le test de dépistage de la syphilis se nomme, en France, test de Bordet Wassermann). Toutefois, les tréponèmes étant très difficiles à cultiver, WASSERMANN utilise, à leur place, un extrait de tissu d'un animal syphilitique, supposé riche en bactéries. Les premiers résultats sont encourageants : tandis que le sérum de certains malades réagit en présence d'un extrait de tissu d'animal syphilitique, celui d'individus sains ne réagit pas.

Les résultats du groupe de WASSERMANN sont confirmés dans les années 1906-1908 par d'autres équipes. Toutefois, certains chercheurs font une expérience troublante : ayant mélangé du sang de patients à des extraits de tissu d'un animal syphilitique, mais aussi à des extraits de tissu d'un animal non infecté, ils observent que le sang des malades atteints de syphilis réagit aussi à l'extrait de tissu sain

Les biologistes ne comprennent pas pourquoi les extraits de tissus normaux sont aussi efficaces que ceux de tissus syphilitiques, mais ils décident d'utiliser, pour les tests, les tissus les plus faciles à obtenir : les tissus sains. Ainsi ce test supposé très spécifique devient-il opérationnel avec un réactif qui ne l'est pas. La réaction de WASSERMANN ne mesure pas la présence d'anticorps spécifiques, mais une «modification du sang syphilitique» de nature inconnue.

Beaucoup de « sérologues » s'intéressent à ce sujet, puisqu'entre 1906 et 1934, plus de 10 000 articles sont publiés sur la syphilis. Ils ne cherchent pas à expliquer la réaction observée au cours d'un test de WASSERMANN. Un de leurs seuls objectifs est de le rendre pratique, aussi fiable que possible. On calibre la réaction, mais l'ignorance de sa nature rend la standardisation difficile.

UNE CONFIANCE AVEUGLE DANS LE TEST

Pourquoi les sérologues font-ils tant d'efforts pour améliorer la technique d'une réaction dont ils ne comprennent pas le principe?

En raison de l'importance sociale de la syphilis, grave problème de santé publique et symbole de la dégradation des mœurs, les pouvoirs publics encouragent et financent la mise au point d'un test de dépistage de la syphilis. Pour assurer le transfert du test vers la clinique, on forme des experts et on crée des laboratoires spécialisés. Dans les années 1920 et 1930, la précision technique de la sérologie compense son indigence théorique.

On ignore le mécanisme du test de Wassermann, mais on est convaincu qu'un résultat positif à un test, réalisé dans des conditions appropriées par des professionnels compétents, signifie presque toujours que le patient est infecté par *Treponema pallidum*.

On définit deux critères pour ce test: la sensibilité, c'est-à-dire la proportion de personnes déclarées positives par le test et qui sont réellement infectées, et la spécificité, c'est-à-dire la proportion des personnes qui ne sont pas infectées et qui sont déclarées négatives. Les meilleurs tests diagnostiques devraient être à la fois très sensibles (il y a très peu de faux-négatifs, des personnes infectées déclarées saines) et très spécifiques (très peu de faux-positifs, de personnes saines déclarées malades). Dans la pratique, les deux qualités sont rarement réunies.

Le test de WASSERMANN a seulement une sensibilité moyenne (certains syphilitiques, notamment dans la phase silencieuse de la maladie, ont des tests négatifs), mais une très bonne spécificité (une personne saine a exceptionnellement un test positif). Quand un résultat positif est obtenu par un test réalisé correctement, « on peut affirmer sans hésitation aucune que le malade souffre de syphilis soit acquise, soit héréditaire. ». Quand, au cours des années 1908-1910, la première période de la diffusion du test, certains médecins prétendent que la réaction n'est pas très spécifique, on leur rétorque que le test a été mal réalisé et qu'il doit être confié à des spécialistes.

La certitude que, dans de bonnes conditions d'exécution, un résultat positif de la réaction de Wassermann signifie toujours la présence d'une infection syphilitique est renforcée par la conviction que la maladie sévit dans les quartiers populaires des grandes villes. La maladie est tenue pour très fréquente chez les Noirs des États-Unis. Selon un médecin, «La séroréaction de WASSERMANN permet de dépister les syphilis inavouées ou ignorées. On doit appliquer la séroréaction à tout individu présentant des symptômes de nature douteuse, même dans les cas où la syphilis semble improbable.» Le médecin ne doit accorder aucune valeur à l'affirmation d'un malade qui prétend ne pas avoir la syphilis et doit se fier entièrement au résultat du test de WASSERMANN. «Tout malade dont la réaction est positive doit être traité jusqu'à la disparition, et la disparition définitive, de la réaction de WASSERMANN.»

UNE ERREUR SOLIDEMENT ÉTAYÉE

Pendant les années 1920-1930, les efforts de standardisation du test se poursuivent. On distribue à des spécialistes et à des laboratoires de référence des échantillons de sérums positifs et négatifs, sans qu'ils en connaissent l'origine; ils doivent déterminer si les sujets sont syphilitiques ou non. La méthode donne entre 10 et 30 pour cent de faux-négatifs, mais moins de un pour cent de faux-positifs. Au contraire, les laboratoires non spécialisés obtiennent près de 50 pour cent de faux-négatifs, mais surtout près de 9 % de faux-positifs. On en conclut que les petits laboratoires non spécialisés doivent être étroitement contrôlés par les pouvoirs publics. La conviction que toute personne ayant un test de Wassermann positif est syphilitique reste profondément ancrée.

Un réseau de cliniques traitant les maladies vénériennes se constitue, et de vastes campagnes de dépistage de la maladie sont menées dans les années 1930. Entre 1937 et 1940, une campagne visant à l'éradication de la syphilis a lieu à Chicago. Ainsi, 31 % de la population sont testés; 56 000 personnes sont déclarées positives et reçoivent un traitement. On encourage toute la population à subir un test. Aux États-Unis, on adopte un texte de loi assurant le financement public des campagnes d'éradication de la syphilis ; des tests sont imposés aux futurs mariés et aux soldats (ils seront instaurés en France après la guerre).

Entre 1938 et 1948, le test de WASSERMANN devient un examen de routine aux États-Unis et en Europe. Les statistiques s'accumulent au fil des ans et finissent parsemer le doute. Les tests réalisés sur un nombre croissant d'individus sains, tels les futurs mariés et les conscrits, révèlent une disparité entre la fréquence de la syphilis observée par les cliniciens et par les épidémiologistes, et les résultats du test de Wassermann. De plus en plus de personnes dont le test est positif affirment n'avoir jamais eu la syphilis et ne compter aucun antécédent familial. Les protestations ont d'autant plus de poids qu'elles proviennent de personnes des classes aisées. La spécificité du test est mise en cause.

En 1949, le premier test capable de détecter la présence d'anticorps spécifiques du tréponème est mis au point. Pour la première fois, le test de la syphilis est fondé sur un savoir immunologique incontesté. Les médecins

s'interrogent : que mesure le test de WASSERMANN ? Il mesure bien des modifications du sang syphilitique, mais elles ne sont pas spécifiques de la syphilis. Un nombre élevé de personnes qui ont un test Wassermann positif n'ont pas d'anticorps anti-tréponème: elles ne sont pas et n'ont jamais été infectées par la bactérie. Les faux-positifs techniques avaient été notablement réduits par l'amélioration du savoir-faire des laboratoires qualifiés, mais quelle était la proportion des faux-positifs biologiques, c'est-à-dire des personnes saines qui avaient un test positif ? Combien parmi les 56 000 personnes dont le test de Wassermann était positif, dénoncées comme syphilitiques et traitées à Chicago entre 1937 et 1940, étaient en fait des faux-positifs biologiques traitées à tort ? On l'ignore, mais d'après divers tests effectués dans les années 1960 la proportion des faux-positifs biologiques dans les populations saines oscillait alors entre 30 et 70 pour cent.

Ultérieurement, les biologistes ont montré qu'une réaction de WASSERMANN positive persistante apparaît dans de nombreux états pathologiques ou non, qui déclenchent des «modifications dans le sang». C'est le cas des grossesses, de diverses maladies auto-immunes, de maladies de foie, de maladies vasculaires ou de rhumatismes (on sait aujourd'hui que l'antigène reconnu n'est pas une protéine propre à la bactérie, mais un lipide peu spécifique).

Avant la Seconde Guerre mondiale, les concepts de race et les préjugés de classe des médecins les ont conduits à la conviction que la syphilis était partout, ce qui a renforcé la croyance en la spécificité de la réaction de Wassermann. Après la guerre, les nouvelles méthodes de dépistage ont modifié l'interprétation de cet examen biologique, et l'avènement des antibiotiques a bouleversé le traitement et le statut de la syphilis.

Ilna LÔWY étudie l'histoire de la médecine à l'unité INSERM U 158, à l'Hôpital Necker- Enfants malades.