

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.
UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA 1-
FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.
BLIDA.



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention de titre de docteur en
pharmacie.

**Infections Sexuellement transmissibles d'origine bactérienne
et grossesse.**

Session : juillet 2021

Présenté par :

AIT SAADA Zineddine

AZZI Hamza

Encadré par :

Pr. OUKID Samira – MCA en microbiologie.

Co-encadreur : Dr. OUCIF Ghania - Maitre assistante en
microbiologie.

Devant le jury :

Dr. M. BENAMARA - Maitre assistante en microbiologie.

-Présidente-

Dr. Y.KROUK - Maitre assistant en gynécologie obstétrique.

-Examineur-

Année universitaire 2020 – 2021

“Etudie, non pour savoir plus,
mais pour savoir mieux. ”

De Sénèque

اللهم لا علم لنا إلا ما علمتنا، إنك أنت العليم
الحكيم، اللهم علمنا ما ينفعنا، وانفعنا بما علمتنا،
وزدنا علماً، وأرنا الحق حقاً وارزقنا اتباعه،
وأرنا الباطل باطلاً وارزقنا اجتنابه، واجعلنا ممن
يستمعون القول فيتبعون أحسنه، وأدخلنا برحمتك
في عبادك الصالحين .

Remerciements :

Je commence tout d'abord par remercier Allah, le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux qui m'a donné la force, le courage et la volonté pour entamer et accomplir ce modeste travail.

Je remercie également ma famille, notamment mes parents pour les sacrifices qu'ils ont faits pour que je puisse surpasser tous les obstacles durant mon cursus et en arriver jusque - là.

Je tiens à remercier mon encadreur M^{me} OUKID Samira, mon Co-encadradeur M^{me} OUCIF Ghania pour les conseils, la guidance, la motivation et la disponibilité durant toute la période d'étude.

Sans oublier de remercier les membres du jury qui nous font l'honneur de présider et d'examiner ce modeste travail.

Je remercie également tous les enseignants, qui ont assuré ma formation avec pédagogie et patience, ainsi que l'administration du département de pharmacie, les responsables de la bibliothèque pour l'aide qu'ils m'ont rapporté. Enfin je remercie ma famille, mes amis, et toutes les personnes qui m'ont offert tout le soutien dont j'avais besoin, et merci aussi à tous ceux et aux autres qui ont aidé dans l'élaboration de ce travail de près ou de loin.

Dédicaces :

J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail à l'intention de : Mes parents, pour tous les efforts et le temps qu'ils ont consacré pour m'aider, me soutenir et m'encourager dès le jour où j'ai ouvert l'œil. Pour leur veille pour prier pour mon bien être et mon succès. Aucune dédicace ne saurait suffisante pour leur rendre ne serait- ce qu'une partie de leur faveur.

Mon frère, merci d'être toujours présent à mes côtés, par votre amour et votre tendresse, pour donner un goût et du sens à ma vie, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Tu seras toujours dans mon cœur.

Mon meilleur ami Khalil BENNEGUEOUCH, qui a toujours était présent pour me conseiller et m'aider à surmonté mes problèmes et que je considère comme un second frère.

Mon binôme et ami AZZI hamza ainsi qu'à toute sa famille. Mes très chers amis de département de pharmacie « université Saâd Dahleb », avec qui j'ai passé six années formidables pleines de moment de joie, ainsi qu'à tous ceux que j'ai eu la chance de connaître et que j'apprécie du plus profond de mon cœur.

Enfin. À tous ceux qui m'ont donné la force de continuer, je prie Dieu, le tout puissant, pour qu'il vous donne le bonheur et la joie dans la vie.

Table des Matières :

Remerciements.

Dédicaces.

| | |
|---|----------|
| Introduction : | 1 |
| I. Définitions : | 2 |
| 1. Définition des IST : | 2 |
| 2. Définition d'une infection congénital :..... | 2 |
| 3. Définition d'une infection Néonatale :..... | 2 |
| II. Profil bactériologique des IST : | 4 |
| 1. Les étiologies Bactériens :..... | 4 |
| 2. Caractères Bactériologiques :..... | 5 |
| 2.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> :..... | 5 |
| 2.1.1. Taxonomie :..... | 5 |
| 2.1.2. Structure :..... | 5 |
| 2.1.3. Facteurs de virulence:..... | 6 |
| 2.1.4. Habitat:..... | 6 |
| 2.1.5. Cycle de développement :..... | 7 |
| 2.1.6. Notion de persistance :..... | 8 |
| 2.1.7. Sensibilité aux Antibiotiques :..... | 8 |
| 2.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 10 |
| 2.2.1. Taxonomie :..... | 10 |
| 2.2.2. Structure :..... | 11 |
| 2.2.3. Facteurs de virulence :..... | 12 |
| 2.2.4. Habitat :..... | 12 |
| 2.2.5. Sensibilité aux Antibiotiques :..... | 13 |
| 2.3. <i>Treponema pallidum</i> :..... | 14 |
| 2.3.1. Taxonomie :..... | 14 |
| 2.3.2. Structure :..... | 14 |
| 2.3.3. Habitat :..... | 15 |
| 2.3.4. Sensibilité aux Antibiotiques :..... | 15 |
| 2.4. Mycoplasmes urogénitaux :..... | 16 |
| 2.4.1. Taxonomie :..... | 16 |
| 2.4.2. Structure :..... | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 2.4.3. Habitat :..... | 18 |
| 2.4.4. Sensibilité aux Antibiotiques | 18 |
| 3. Pouvoir pathogène :..... | 19 |
| 3.1 <i>Chlamydia trachomatis</i> :..... | 19 |
| 3.1.1. Manifestation urogénitale basse :..... | 19 |
| a) Chez l’homme..... | 19 |
| b) Chez la femme..... | 20 |
| 3.1.2. Manifestation urogénitale haute :..... | 20 |
| a) Chez l’homme..... | 20 |
| b) Chez la femme..... | 21 |
| 3.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 22 |
| 3.2.1. Chez la femme..... | 22 |
| 3.2.2. Chez l’homme..... | 22 |
| 3.3. <i>Treponema pallidum</i> :..... | 23 |
| 3.3.1. Classification de la Syphilis : | 23 |
| 3.3.2. Syphilis précoce :..... | 23 |
| 3.3.2.1. Syphilis primaire : | 23 |
| a) Chancre Syphilitique..... | 24 |
| b) Adénopathie satellite. | 24 |
| 3.3.2.2. Syphilis secondaire : | 25 |
| a) Roséole syphilitique..... | 25 |
| b) Syphilides papuleuses..... | 25 |
| 3.3.2.3. Syphilis latente précoce..... | 25 |
| 3.3.3. Syphilis tardive :..... | 25 |
| 3.3.3.1. Syphilis latente tardive..... | 25 |
| 3.3.3.2. Syphilis tertiaire..... | 25 |
| 3.3.3.3. Neurosyphilis..... | 26 |
| 3.4. Mycoplasmes urogénitaux :..... | 26 |
| 3.4.1. Chez la femme..... | 27 |
| 3.4.2. Chez l’homme..... | 27 |
| III. IST Bactériennes et risque chez la femme enceinte :..... | 31 |
| 1. Epidémiologie des IST chez la femme enceinte :..... | 31 |
| 2. Complications pendant la grossesse :..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Risque congénital : | 32 |
| a) La Syphilis : | 32 |
| 4. Risque Néonatal : | 35 |
| a) <i>Chlamydia trachomatis</i> : | 35 |
| b) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 36 |
| c) <i>Mycoplasmes</i> : | 36 |
| IV. Rôle du laboratoire dans le diagnostique des IST chez la femme enceinte : | 38 |
| 1. Prélèvements : | 38 |
| 1.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> : | 38 |
| 1.1.1. Prélèvements..... | 38 |
| 1.1.2. Conditions de prélèvement..... | 40 |
| 1.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 40 |
| 1.2.1. Prélèvements..... | 40 |
| 1.2.2. Conditions, Ecouvillons et milieux de transport..... | 41 |
| 1.3. <i>Treponema pallidum</i> : | 42 |
| 1.4. <i>Mycoplasmes</i> : | 42 |
| 1.4.1. Prélèvements..... | 42 |
| 1.4.2. Conditions, Transport et conservations des prélèvements : | 43 |
| 2. Techniques de diagnostic : | 44 |
| 2.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> : | 44 |
| 2.1.1. Diagnostic direct : | 44 |
| A. La Culture cellulaire. | 44 |
| B. Les tests de détection antigénique (les tests rapides) : | 46 |
| C. Les tests de biologie moléculaire : | 46 |
| ✓ PCR..... | 46 |
| 2.1.2. Diagnostic indirect : | 47 |
| A. Sérologie..... | 47 |
| 2.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 48 |
| 2.2.1. Diagnostic Direct : | 49 |
| 2.2.1.1. La Culture..... | 49 |
| 2.2.1.2. Biologie moléculaire | 52 |
| 2.2.2. Diagnostic indirect : | 52 |
| 2.2.2.1. Sérologie | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3. <i>Treponema pallidum</i> : | 52 |
| 2.3.1. Diagnostic direct : | 52 |
| 2.3.1.1. Le microscope à fond noir..... | 52 |
| 2.3.2. Diagnostic indirect : | 53 |
| 2.3.2.1. Les réactions à antigène non tréponémique (TNT) : | 53 |
| ✓ VDRL (Venereal Disease Reagent Laboratory)..... | 54 |
| 2.3.2.2. Les réactions à antigène tréponémique (TT) :..... | 54 |
| ✓ TPHA (Treponema pallidum Haemagglutination Assay)..... | 55 |
| ✓ Le test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)..... | 55 |
| ✓ Interprétation des sérologies..... | 56 |
| 2.4. <i>Mycoplasmes</i> : | 58 |
| 2.4.1. Diagnostic direct : | 58 |
| 2.4.1.1. La Culture cellulaire..... | 59 |
| 2.4.1.2. La PCR..... | 64 |
| 2.4.1.3. Interprétation..... | 64 |
| 3. Stratégie de diagnostic : | 65 |
| 3.1. <i>Chlamydia trachomatis</i> : | 65 |
| 3.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 66 |
| 3.3. <i>Treponema pallidum</i> : | 66 |
| 3.4. <i>Mycoplasmes</i> : | 68 |
| V. Traitement : | 69 |
| 1. <i>Chlamydia trachomatis</i> : | 69 |
| 2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : | 70 |
| 3. <i>Treponema pallidum</i> : | 72 |
| 4. <i>Mycoplasmes</i> : | 74 |
| VI. Prévention et moyens de lutte : | 77 |
| A. La prévention primaire : | 77 |
| B. La prévention secondaire : | 77 |
| C. Rôle du Pharmacien : | 78 |
| Conclusion : | 80 |
| Bibliographie : | 81 |

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Principaux caractères différentiels des espèces du genre *Neisseria*.

Tableau 2 : Tableau résumant les symptômes selon la bactérie.

Tableau 3 : Sérodiagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis* en fonction du contexte clinique.

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des différentes techniques de diagnostic de la Syphilis.

Tableau 5 : Interprétations possibles du TPHA-VDRL.

Tableau 6 : Propriétés biochimiques des *mycoplasmes génitaux*.

Tableau 7 : Interprétation des résultats en fonction du mycoplasme.

Tableau 8 : Traitement probabiliste des infections non compliquées à gonocoque.

Tableau 9 : Recommandations pour le traitement de première intention des gonococcies chez le nouveau né.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif du traitement des infections à *Mycoplasma genitalium* en fonction de leur type.

Liste des Figures :

Figure 1 : Famille des Chlamydiaceae.

Figure 2 : Image de *Chlamydia trachomatis* sous le microscope électronique.

Figure 3 : Cycle de réplication des chlamydiae.

Figure 4 : Image de *Neisseria gonorrhoeae* sous le microscope Optique.

Figure 5 : Image de *Treponema pallidum* sous le microscope électronique.

Figure 6 : *Mycoplasma hominis* sous microscope optique.

Figure 7 : *Mycoplasma genitalium* sous microscope optique

Figure 8 : *Ureaplasma urealyticum* sous microscope optique.

Figure 9 : Image d'une urétrite à *Chlamydia trachomatis* chez l'homme.

Figure 10 : Schéma représentant la différence entre un épидidyme normal et un épидidyme infecté.

Figure 11 : Schéma et image sous microscope d'une endométrite.

Figure 12 : Urétrite à *Neisseria gonorrhoeae*.

Figure 13 : Image d'un chancre Syphilitique.

Figure 14 : Image d'une kératite interstitielle.

Figure 15 : Des malformations dentaires (dents de Hutchinson).

Figure 16 : Tibia en lame de sabre.

Figure 17 : Schéma représentant le prélèvement avec spéculum.

Figure 18 : Examen direct d'un écoulement purulent dû à *Neisseria gonorrhoeae*.

Figure 19 : Culture de *Neisseria gonorrhoeae* sur milieu chocolat IsoVitaleX.

Figure 20 : Coloration de Gram d'une colonie de *Neisseria gonorrhoeae* (objectif x100).

Figure 21 : *Treponema pallidum* vu sous microscope à fond noir.

Figure 22 : Cinétique des Ac au cours de la Syphilis.

Figure 23 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose au sang.

Figure 24 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose chocolat.

Figure 25 : Observation de colonie de *Mycoplasma hominis* à la loupe binoculaire Gx200.

Figure 26 : Observation d'une colonie d'*Ureaplasma urealyticum* à la loupe binoculaire G x 200.

Figure 27 : Détection de *Mycoplasma hominis* et d'*Ureaplasma urealyticum* en milieu liquide.

Figure 28 : Algorithme pour le diagnostic de la syphilis.

Figure 29 : Traitement de la syphilis.

Figure 30 : Traitement de neurosyphilis.

Liste des Abréviations :

- IST** : Infections sexuellement transmissibles.
- MST** : Maladies sexuellement transmissibles.
- SIDA** : Syndrome d'Immuno-DéficiencE AcquisE.
- Ct** : Chlamydia trachomatis.
- Tp** : Treponema pallidum.
- MH** : Mycoplasma hominis.
- MG** : Mycoplasma genitalium.
- UU** : Ureaplasma uralyticum.
- VIH** : Virus de l'immunodéficiencE humaine.
- CE** : Corps élémentaire.
- CR** : Corps réticulé.
- CI** : Corps intermédiaire.
- CA** : Corps aberrant.
- LPS** : Lipopolysaccharide.
- MOMP** : Major outer membrane protein.
- Chsp** : heatshockprotein spécifique des chlamydiae.
- GEU** : Grossesse Extra-Utérine.
- IGH** : Les infections génitales hautes.
- UNG** : Urétrites non gonococciques.
- IFD** : L'immunofluorescencE directe.
- IFI** : L'immunofluorescencE Indirecte.
- TAAN** : Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique.
- PCR** : Polymérase Chain Réaction.
- TNT** : Les réactions à antigène non tréponémique.
- VDRL** : Venereal Diseases Research Laboratory test.
- TRUST** : Toluidine Red Unheated Sérum Test.
- TT** : Les réactions à antigène tréponémique.
- TPHA** : Treponema pallidum Haemagglutination Assay.
- FTA** : Fluorescent Treponemal Antibody.
- ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
- EIA** : Enzyme ImmunoAssays.
- CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

Ag : Antigènes.

Ac : Anticorps.

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

IgG : Immunoglobulines G.

IgM : Immunoglobulines M.

IgA : Immunoglobulines A.

SA : Semaine d'aménorrhée.

Milieu 2SP : Milieu 2-sucrose phosphate.

UTM : Milieu de transport universel.

LCR : Léquide céphalo-rachidien.

UCC : Unité de changement de couleur.

CNR : Centre National de Référence.

CDC : Centers for disease control and prevention.

HAS : Haute Autorité de la Santé.

Introduction :

Les infections sexuellement transmissibles (IST), très répandues, sont un très grave problème mondial. Les plus connues sont la gonorrhée, la syphilis, la Chlamydie et le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), mais il en existe plus d'une vingtaine d'autres (1).

Les IST d'origine Bactériennes mal ou non soignées sont redoutables pour la femme enceinte. Car il existe un risque de contrarier le bon déroulement de la grossesse et de contaminer le fœtus pendant la grossesse et le nouveau né pendant l'accouchement. (2)

Une étude réalisée de 1999 à 2002 sur 6614 femmes enceintes, seule 37.5% soit 2482 femmes enceintes ont réalisé le test de dépistage pour l'infection à *Ct*, dont 4.8% ont un test positive pour l'infection à *Ct*. Cela souligne la nécessité d'engager des tests diagnostiques pendant la grossesse pour réduire la morbidité importante chez la mère et le nouveau né. (3)

Selon les estimations de l'OMS, la syphilis a entraîné, à elle seule, 200 000 morts in utéro et de décès néonataux en 2016, ce qui en fait l'une des premières causes de perte de nouveau né dans le monde. C'est pour ces raisons qu'on a choisi de traiter ce thème.

Notre travail va s'intéresser à la problématique des IST bactérienne pendant la grossesse, des risques obstétricaux, congénitaux et néonataux. Nous allons mettre en lumière le rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic et le dépistage de ces infections chez la femme enceinte et le fœtus ou le nouveau né. Et nous terminerons avec les mesures de lutte et de prévention des IST.

I. Définitions :

1. Définition des IST :

Le terme d'infection sexuellement transmissible (IST) remplace celui de maladies sexuellement transmissibles (MST) du fait de la prévalence élevée des formes asymptomatiques, qui entretiennent la transmission. (4)

Comme leur nom l'indique, les infections sexuellement transmissibles (IST) se transmettent lors des rapports sexuels (5), principalement par contact cutané lors d'un rapport sexuel, vaginal, anal ou oral. Un grand nombre d'IST, notamment la Chlamydie, la gonorrhée, et la syphilis, se transmettent aussi de la mère à l'enfant pendant la grossesse et à l'accouchement. (5)

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. (5)

Les IST peuvent être séparées selon leurs manifestations, leurs particularités liées au sexe, leur sphère d'expression : (6)

- **Manifestations** : infection à l'origine d'ulcérations cutanéo-muqueuses, et infection à l'origine d'inflammation loco-régionale et d'écoulement (urétrite, prostatite, cervicite, salpingite).
- **Particularités liées au sexe** : infections propres aux organes masculins ou féminins, et infections communes aux deux sexes.
- **Sphère d'expression** : infections à expression essentiellement génitale (Gonocoque, C.trichomatis), ou essentiellement extra génitale (VIH, VHB...). Le Syphilis étant un cas particulier sur ce plan (expression génitale et extra génitale).

2. Définition d'une infection congénitale :

Les infections congénitales résultent de plusieurs agents pathogènes humains qui traversent le placenta et infectent le fœtus, ils représentent les principales causes d'incapacité permanente chez les enfants du monde entier.

3. Définition d'une infection Néonatale :

Ce sont des infections survenant pendant la période néonatale, que la contamination soit materno-fœtale ou acquise secondairement.

Une infection est dite néonatale si sa date de survenue se situe entre la naissance et le 28ème jour, quel que soit le germe responsable :

- elle est dite précoce si elle survient entre JO et J4,
- elle est dite retardée si elle survient entre J5 et J28. (7)

II. Profil bactériologique des IST :

1. Les étiologies Bactériens :

Les infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes sont en recrudescence depuis le début des années 2000. En 2016, l'OMS rapporte une incidence de plus d'un million d'IST curables acquise par jour dans le monde, qui représente un problème de santé publique global (8).

En France, le nombre d'infections à *Chlamydia trachomatis* et à gonocoques diagnostiquées biologiquement a triplé entre 2012 et 2016 (Enquête LaboIST 2016, Santé Publique France). Les chlamydiae, qui touchent majoritairement la femme, auraient ainsi infectés en 2016 près de 270 000 personnes et les gonocoques, retrouvés plutôt chez les jeunes hommes et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), 50 000 personnes (9). Ces deux IST touchent davantage les 15-24 ans et sont souvent asymptomatiques, notamment chez la femme. Cette recrudescence concerne également la syphilis dont 80% des cas déclarés concernent les HSH (10). Le poids de ces trois IST est sous-évalué et la surveillance de ces infections doit concerner l'ensemble des sites où le diagnostic est posé selon Santé publique France.

En parallèle, *Mycoplasma genitalium* est un agent pathogène émergent responsable d'IST. Il serait le 2^{ème} agent responsable d'urétrites masculines et est également responsable de cervicites et d'infections génitales hautes chez la femme (11). Aucune donnée de prévalence nationale à grand échelle n'existe pour l'instant en France.

La recrudescence des IST est liée à un retour des comportements à risque et à une moindre utilisation du préservatif (12).

L'augmentation de la résistance aux antimicrobiens concerne deux de ces quatre IST, le gonocoque et *M. genitalium* et justifie une surveillance étroite, menée au Centre National de Référence (CNR) des IST bactériennes. Ces deux bactéries ont été récemment placées sur les listes de bactéries dont la résistance aux antibiotiques représente une menace pour la santé par le Center for Diseases Control aux Etats Unis (13).

En conclusion, il est urgent de renforcer la recherche sur les IST et de développer des stratégies innovantes en termes de prévention, diagnostic, traitement et vaccination (14) et ainsi répondre à un des buts de l'OMS de mettre fin aux épidémies d'IST d'ici 2030 !

➤ EN Algérie :

Mal connue : manque de laboratoires efficaces couvrant toutes les régions du pays et du manque de formation des praticiens dans le domaine des IST,

De plus, l'enregistrement des cas diagnostiqués n'est pas systématiquement effectué. Nous nous sommes intéressés aux 4 principales bactéries qui provoquent les IST et qui représentent un danger pour la femme enceinte : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* et Mycoplasmes génitaux.

2. Caractères Bactériologiques :

2.1. *Chlamydia trachomatis* :

2.1.1. Taxonomie :

L'ordre des Chlamydiales, rassemble des bactéries parasites intracellulaires obligatoires, caractérisées par un cycle dans la cellule eucaryote, comprend quatre familles : les Chlamydiaceae, les Waddliaceae, les Simkaniaceae et les Parachlamydiaceae. (15)

- La famille des Chlamydiaceae comprend deux genres : Les *Chlamydia* et les *Chlamydophila*.
 - Le genre *Chlamydia* comprend trois espèces : *C. trachomatis* (seule espèce rencontrée chez l'homme), *C. muridarum* et *C. suis*.
 - Le genre *Chlamydophila* comprend six espèces : *C. pneumoniae* (pneumonie chez l'homme), *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. felis*, *C. caviae* et *C. pecorum*. (15)

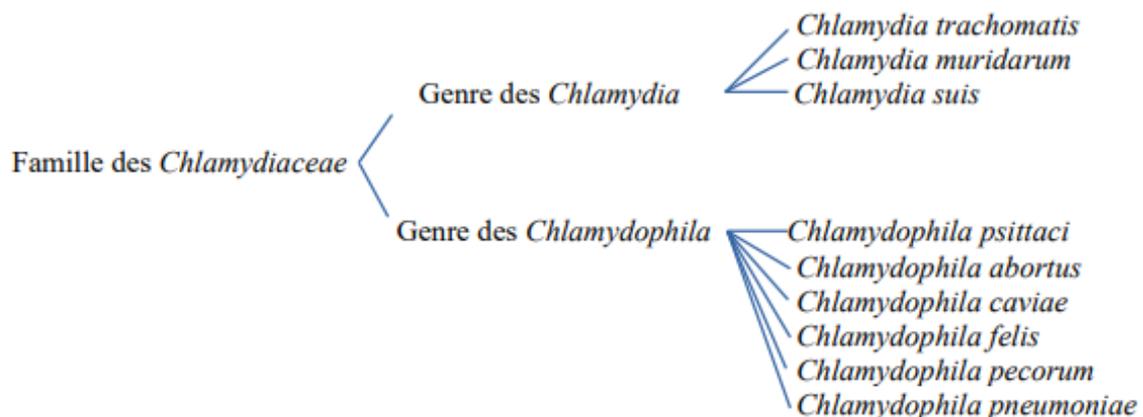


Figure1 : Famille des Chlamydiaceae.

2.1.2. Structure :

Les *Chlamydia trachomatis* sont des petits bacilles, non colorable en Gram (Gram-), elles sont des minuscules bactéries (300µ) cocoïdes immobiles. Elles sont limitées par une membrane cytoplasmique et une enveloppe externe proche de la paroi des bactéries Gram négatif. (16)

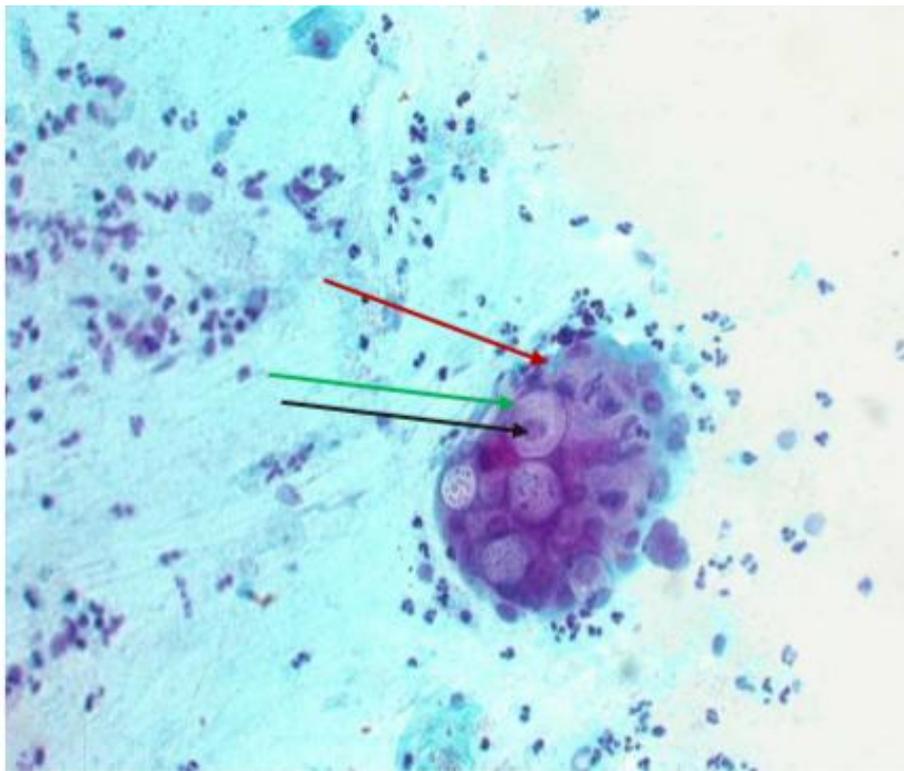


Figure 2 : Image de *Chlamydia trachomatis* sous le microscope électronique.

Cellule épithéliale infectée →
 Inclusion →
 CE et CR de *Chlamydia trachomatis* →

2.1.3. Facteurs de virulences :

- Le lipopolysaccharide (LPS spécifique du genre) induit la formation d'anticorps dirigés contre tous les membres de la famille des Chlamydiaceae et de TNF ;
- Les protéines de structure comme MOMP (major outer membrane protein) spécifiques d'espèce et de sérovars et fortement immunogènes ;
- Les protéines de stress Chsp 60 (heatshockprotein spécifique des chlamydiae) responsables de persistance et d'infection chronique. (17)

2.1.4. Habitat :

Chlamydia trachomatis est une Bactérie intracellulaire obligatoire (elle ne peut survivre en dehors d'une cellule hôte), a pour hôte exclusif l'homme chez lequel elle infecte surtout les cellules épithéliales des muqueuses oculaires, uro-génitales (IST) et les tissus lymphoïdes. Elle peut également infecter les cellules des muqueuses pulmonaires et du pharynx (18).

Ct est une bactérie de transmission sexuelle. (18)

2.1.5. Cycle de développement :

L'une des caractéristiques de *Chlamydia* ayant conduit à la création d'un ordre des Chlamydiales; est l'existence d'un véritable cycle de développement d'une durée de 48 à 72 heures. (19)

- *Ct* évolue sous plusieurs formes antigéniquement distinctes :
 - deux formes principales : le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR)
 - une forme accessoire appelée corps intermédiaire (CI).
 - une forme de persistance : le corps aberrant (CA). (19)

- Le cycle de réplication des *Chlamydiae* est particulièrement long (de 48 à 72h) et comporte 5 étapes majeures: (20)
 - L'attachement et l'entrée du corps élémentaire (CE) dans la cellule hôte.
 - La différenciation du CE en corps réticulé (CR).
 - La multiplication des CR dans une inclusion cytoplasmique (caractéristique de cette infection).
 - La différenciation des CR en CE.
 - La sortie des CE par lyse de la cellule hôte.

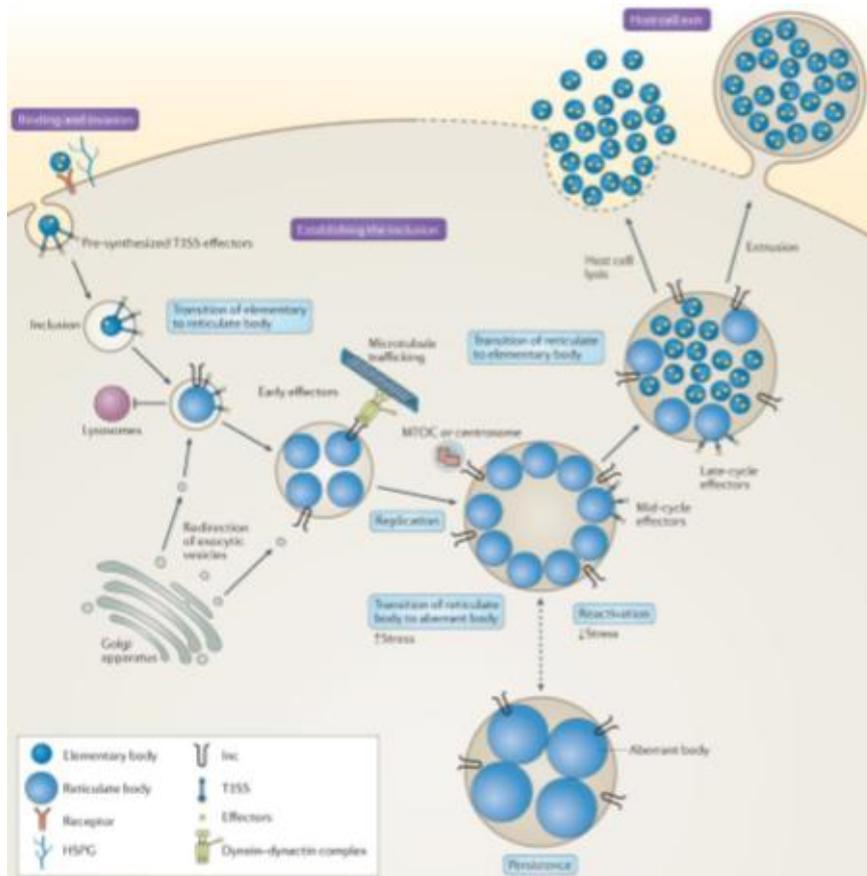


Figure 3 : Cycle de réplication des chlamydiae.

2.1.6. Notion de persistance :

Une autre forme peut être identifiée : le « corps aberrant ». Forme latente intracellulaire, il s'agit d'une bactérie viable dans la cellule, mais non capable de se diviser (et donc non cultivable, plus difficile à mettre en évidence et moins accessible aux antibiotiques...). (21) Cette forme possède une structure antigénique particulière (riche en protéines de stress Chsp 60) et dépourvue de Momp. (22)

Elle constitue la forme de persistance de *Ct* qui est responsable du passage à la chronicité, les échecs thérapeutiques et peut même être responsable de stérilité.

2.1.7. Sensibilité aux Antibiotiques :

a) Résistance Naturelle :

Les chlamydia présentent une résistance naturelle aux aminosides, à la vancomycine, le métronidazole, le triméthoprime, les quinolones de première génération. (23)

- **Béta-Lactamines :**

Parmi les bêta-lactamines, seules la pénicilline G et l'amoxicilline présentent une certaine activité qualifiée de paradoxale puisque le CE, dont la paroi est proche de celle des bactéries Gram négatif. (24)

L'analyse du génome a montré que *Ct* possède tous les gènes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane. (25)

b) Les Antibiotiques Actifs :

Étant donné le cycle de développement particulier des Chlamydia, les antibiotiques susceptibles d'avoir une activité doivent traverser plusieurs membranes, celle de la cellule hôte, celle de la vacuole et celle de la bactérie. (26)

- Les antibiotiques actifs sur *Ct* sont la Rifampicine, les Tétracyclines (notamment la Minocycline et la Doxycycline), les Fluoroquinolones (surtout les plus récentes : la Lévofloxacine et la Moxifloxacine) et les Macrolides (érythromycine, Roxithromycine et Azithromycine). (26)

c) Résistance acquise :

Les résistances acquises sous traitement sont exceptionnelles et peu de publications ont rapporté l'isolément de souches cliniques.

- **In Vivo (Culture cellulaire) :**

- **Macrolides :**

La résistance aux macrolides (josamycine et azithromycine et érythromycine) est souvent associée à des mutations de gènes de protéines ribosomales, en particulier L4 et L22, ainsi qu'à des mutations de la région peptidyl transférase du gène de l'ARNr 23S. (27)

- **Tétracycline, Doxycycline :**

En 1990, Jones et al ont rapporté cinq cas dont quatre échecs thérapeutiques. Les souches isolées résistaient à la Tétracycline, Doxycycline et érythromycine. (28)

En 1997, Lefèvre et al ont rapporté un cas de résistance hétérotypique à la Tétracycline chez une souche de *Ct* pour laquelle un haut niveau de résistance à la Tétracycline, n'était détecté que pour une faible proportion de la population bactérienne (1%). (29)

- **Ofloxacin, la Doxycycline :**

En 2000, Somani et al ont décrit trois souches résistantes à l'ofloxacin, la doxycycline et l'azithromycine chez trois patients dont deux étaient en échec thérapeutique. (30)

- **In Vitro :**

In vitro, la survie d'un petit nombre d'organismes à des concentrations bien au-dessus de la CMI a été retrouvée avec tous les antibiotiques testés. (31)

Cette persistance observée in vitro pourrait être retrouvée in vivo, conduisant à l'échec thérapeutique ou à la persistance intracellulaire de la bactérie dans les infections chroniques. (26)

Si peu de publications font état d'acquisition de résistance sous traitement, la sélection de souches résistantes en présence d'antibiotiques in vitro a été décrite, notamment avec la rifampicine, les sulfamides, le triméthoprime et les fluoroquinolones. (23)

2.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

2.2.1. Taxonomie :

Au sein de la famille des Neisseriaceae, on distingue deux genres d'intérêt médical : le genre *Kingella* et le genre *Neisseria*. (32)

- Le genre *Kingella*, distinct du genre *Neisseria* par l'absence de catalase, regroupe les espèces *K. kingae*, *K. denitrificans* et *K. oralis*.
- Le genre *Neisseria* comprend le groupe I des *Neisseria* pathogènes dont les deux principales espèces sont (*N. gonorrhoeae* et *N. meningitidis*), le groupe II des *Neisseria* commensales (*N. subflava*, *N. flava*, *N. perflava*...) et les espèces rarement isolées (*N. canis*, *N. denitrificans*, *N. flavescens*...) (32), Le tableau suivant résume les principaux caractères différentiels des espèces du genre *Neisseria* :

| Espèces | Morphologie bactérienne | Fréquence d'isolement | Croissance sur milieu sélectif | Pigment | Oxydase | Catalase | Acidification des sucres | | | |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------|---------|----------|--------------------------|-----|-----|-----|
| | | | | | | | GLU | MAL | SAC | LAC |
| Neisseria pathogènes | | | | | | | | | | |
| <i>N.gonorrhoeae</i> | C | ++ | + | 0 | + | + | + | - | - | - |
| <i>N.meningitidis</i> | C | ++ | + | 0 | + | + | + | + | - | - |
| <i>N.lactamica</i> | C | ++ | + | (+)J | + | + | + | + | - | + |
| <i>N.polysacchareae</i> | C | ++ | + | (+)J | + | + | + | + | - | - |
| Neisseria commensales | | | | | | | | | | |
| <i>N.subflava</i> | C | ++ | - | +J | + | + | + | + | - | - |
| <i>N.flava</i> | C | ++ | - | ++J | + | + | + | + | - | - |
| <i>N.perflava</i> | C | ++ | - | -/+J | + | + | + | + | + | - |
| <i>N.sicca</i> | C | ++ | - | -/+J | + | + | + | + | + | - |
| <i>N.mucosa</i> | C | ++ | - | -/+J | + | + | + | + | + | - |
| <i>N.cinerea</i> | C | + | - | (+)J | + | + | - | - | - | - |
| Neisseria exceptionnelles | | | | | | | | | | |
| <i>N.canis</i> | C | +/- | - | (+)J | + | + | -/+ | - | - | - |
| <i>N.denitrificans</i> | C | - | - | 0 | + | + | + | - | + | - |
| <i>N.flavescens</i> | C | - | - | +++J | + | + | - | - | - | - |
| <i>N.macacae</i> | C | - | - | 0 | + | + | + | + | + | - |
| <i>N.elongata</i> | B | +/- | - | 0 | + | - | -/+ | - | - | - |

Tableau 1 : Principaux caractères différentiels des espèces du genre Neisseria.

2.2.2. Structure :

Les *Neisseria gonorrhoeae* sont des cocci à Gram négatif, associés en diplocoques ou « grain de café », non sporulée, et immobiles, encapsulée et non acido-résistante. Bactéries aérobies strictes, à métabolisme uniquement respiratoire. Ils sont toujours oxydase (+) et catalase (+) et possèdent une cytochrome C oxydase, et ils ont la forme d'un haricot sous le microscope. *N. gonorrhoeae* est l'espèce la plus exigeante et nécessite un milieu enrichi comme la gélose chocolat et du CO² pour sa culture, La température de culture optimale est de 35 à 37°C. (33)

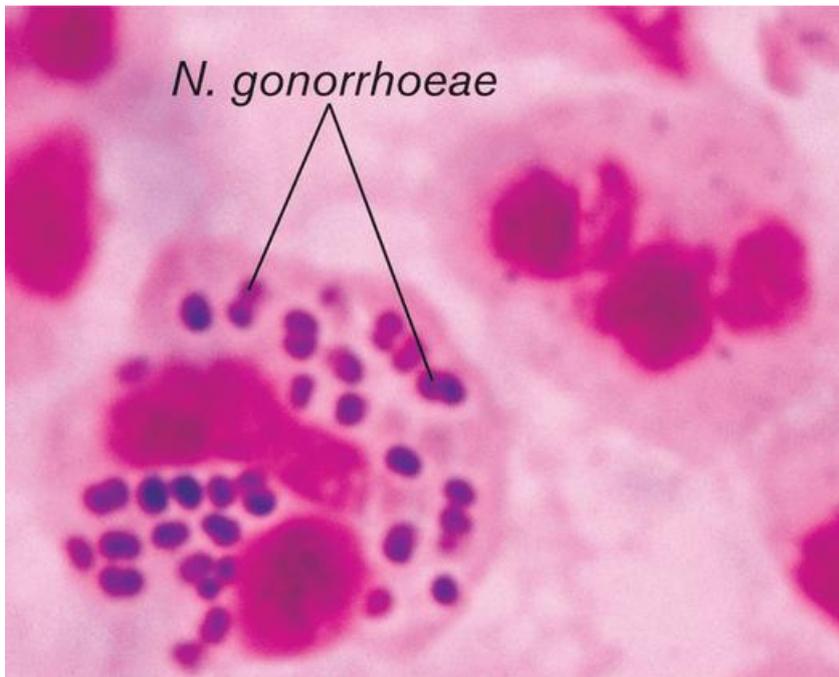


Figure 4 : Image de *Neisseria gonorrhoeae* sous le microscope Optique.

2.2.3. Facteurs de virulences :

Les capacités d'adhésion, de survie et de multiplication du gonocoque ont été attribuées à certains de ses éléments qui semblent jouer un rôle clé dans sa virulence : (34)

-LPS : est hautement endotoxique et contribue de façon significative à la réponse inflammatoire. (35)

-Polysaccharide capsulaire : Protège contre la phagocytose.

-Pilli : permettent aux gonocoques de se fixer sur les cellules du tractus génito-urinaire. (36)

-Ag protéique de la membrane : ces Ag protègent les gonocoques de la phagocytose et de l'action bactéricide des IgA sécrétoires. (37)

2.2.4. Habitat :

Neisseria gonorrhoeae est une bactérie dite sténoxène, c'est-à-dire adaptée à une seule espèce animale, en l'occurrence ici l'Homme (C'est un parasite strict de l'homme).

Sa transmission s'effectue par contact direct lors des rapports sexuels (génital, buccal ou anal) à partir d'une personne infectée. (38)

Elle est toujours pathogène : en effet, il n'existe pas de porteur sain. *Neisseria gonorrhoeae* colonise les muqueuses : voies génitales de l'homme et de la femme mais également muqueuses rectales, pharyngées...(39)

2.2.5. Sensibilité aux Antibiotiques :

a) Résistance Naturelle :

Neisseria gonorrhoeae est naturellement résistant aux glycopeptides, aux lincosamides, au triméthoprim, et aux polymyxines. Ces résistances naturelles s'expliquent surtout par la structure de la bactérie. En effet, certaines molécules sont trop grosses pour pouvoir traverser la membrane externe du gonocoque. (40)

b) Antibiotiques actifs :

Cette espèce est habituellement sensible à divers antibiotiques dont les β -lactamines telles l'amoxicilline, son association avec l'acide clavulanique, les céphalosporines de troisième génération (exemple: Céfotaxime); les Tétracyclines; la Spectinomycine ou encore les Fluoroquinolones (exemple: Ciprofloxacine). (41)

c) Résistance acquise :

La résistance acquise de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques est variable en fonction des continents et des pays, mais elle diffuse progressivement au niveau mondial. (42)

Certaines souches de la gonorrhée ont acquis une résistance à divers antibiotiques, Bien que les Céphalosporines soient utilisées à l'heure actuelle pour traiter cette infection, la découverte de souches de la gonorrhée résistantes à ces médicaments a été documentée en Asie, en Australie, en Europe et au Canada. Certaines études ont signalé des incidents d'échec thérapeutique impliquant ces céphalosporines (céfixime et ceftriaxone). (43)

- **β -lactamines :**

Jusqu'au milieu des années 1980, la Pénicilline G était utilisée en première intention dans le traitement des gonococcies. Mais la pression de sélection de cet antibiotique a provoqué l'émergence de souches de gonocoques résistantes à la pénicilline G, obligeant l'arrêt de son utilisation. (44)

- **Les Cyclines :**

Toutes les cyclines ont des activités comparables sur *Neisseria gonorrhoeae* : elles ont été utilisées dans le passé pour le traitement des gonococcies, mais ne sont actuellement plus recommandées car des résistances à ces antibiotiques se sont développées.

- **Les Quinolones et Fluoroquinolones :**

Le développement des résistances aux Pénicillines et aux Cyclines a provoqué une modification du traitement de première intention des gonococcies en faveur des Fluoroquinolones. Cependant, à leur tour, leur utilisation a provoqué une émergence de

souches résistantes en Asie dans les années 1990 qui concernent aujourd'hui plus de 80 % des souches qui y sont isolées. Ces souches résistantes ont diffusé en Océanie, en Californie, puis dans toute l'Europe de l'Ouest. (45)

2.3. *Treponema pallidum* :

2.3.1. Taxonomie :

L'ordre des Spirochaetales comprend trois familles : les Brachyspiraceae, les Leptospiraceae et les Spirocheteae.

- ✓ La famille des Spirocheteae comprend trois genres : *Borrelia*, *Leptospira* et *Treponema*. (46)

Parmi les espèces du genre *Treponema* (les tréponèmes), plusieurs d'entre eux sont saprophytes des muqueuses. Contrairement à la plupart des espèces saprophytes, les tréponèmes pathogènes pour l'homme ne sont pas cultivables in vitro. (47)

2.3.2. Structure :

- Morphologie :
 - ✓ long (20 à 30 microns)
 - ✓ spirale serrée et régulière
 - ✓ 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")
 - ✓ paroi de type Gram négatif
- non cultivable in vitro :
 - ✓ Parasite strict de l'homme.
 - ✓ Micro-aérophile

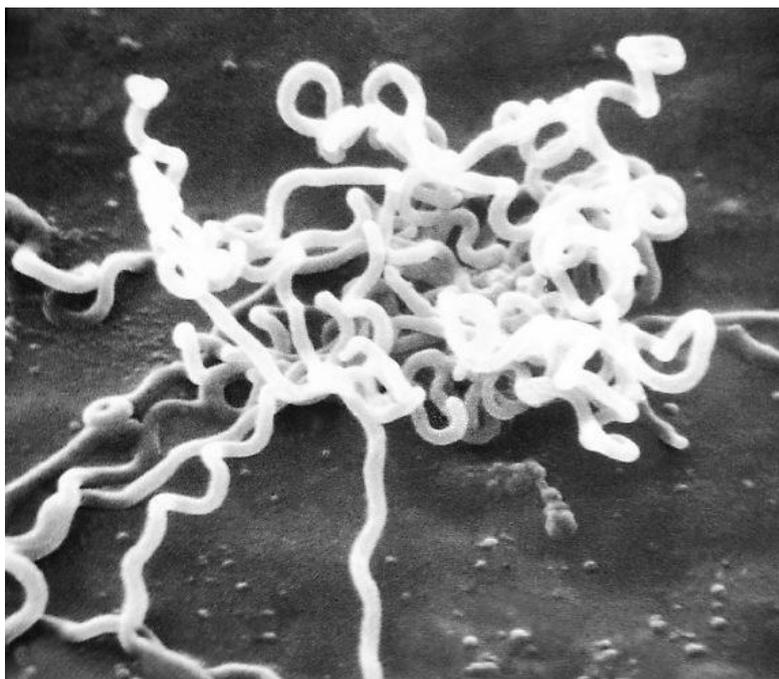


Figure 5 : Image de *Treponema pallidum* sous le microscope électronique.

2.3.3. Habitat :

Treponema pallidum est une bactérie dont le seul hôte connu est l'Homme, elle se transmet par voie sexuelle, mais elle se propage rapidement vers les tissus profonds et dans la circulation sanguine. (48)

Lorsqu'elles sont commensales, elles vivent sur les muqueuses, dans les mucus, au niveau de la bouche, du tractus intestinal et de l'appareil urogénital.

Quand *Tp* deviennent pathogènes, elles colonisent alors divers organes, avec notamment de graves atteintes osseuses et/ou neuro-syphilitiques. (48)

2.3.4. Sensibilité aux Antibiotiques :

➤ Antibiotiques Actifs

Treponema pallidum est sensible à de nombreux antibiotiques dont au sein des β -lactamines, la pénicilline G, ou encore aux tétracyclines, aux macrolides.

-La pénicilline G est le traitement de choix. « benzathine-pénicilline »

➤ Antiseptiques et désinfectants :

- *T. pallidum* est très sensible à l'action des antiseptiques.
- Sensible à l'éthanol à 70%, à l'hypochlorite de sodium à 1%, au glutaraldéhyde à 2%. (49)

2.4. Mycoplasmes urogénitaux :

2.4.1. Taxonomie :

Les Mycoplasmataceae sont une famille de bactéries de l'ordre des Mycoplasmatales. Elles appartiennent à la classe des Mollicutes et au phylum des Firmicutes.

La famille des Mycoplasmataceae possède un intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Elle comprend deux genres :

- *Mycoplasma* avec plus de 100 espèces ;
- *Ureaplasma* avec 6 espèces.

Et un genre candidat :

- Candidatus *Hepatoplasma* (50)

2.4.2. Structure :

Un mycoplasme est un micro-organisme procaryote de type bactérien mais dépourvu de paroi rigide : il possède une simple membrane et est capable de multiplication autonome, Difficile a cultiver.

Les mycoplasmes sont les plus petites cellules connues : elles mesurent entre 0,1 et 1 µm de diamètre, la plupart des bactéries mesurant entre 1 et 10 µm de diamètre, soit dix fois plus.

(51)

Bactéries fragiles, ils sont cultivables en milieu acellulaire. Ils exigent des milieux complexes enrichis en sérum, souvent rendus sélectifs par la présence de pénicilline à laquelle ils sont insensibles. Difficiles à cultiver *M. genitalium*, ils donnent de très petites colonies, visibles à la loupe binoculaire, ayant un aspect en œuf sur le plat. (51)



Figure 6 : *Mycoplasma hominis* sous microscope optique.



Figure 7 : *Mycoplasma genitalium* sous microscope optique.

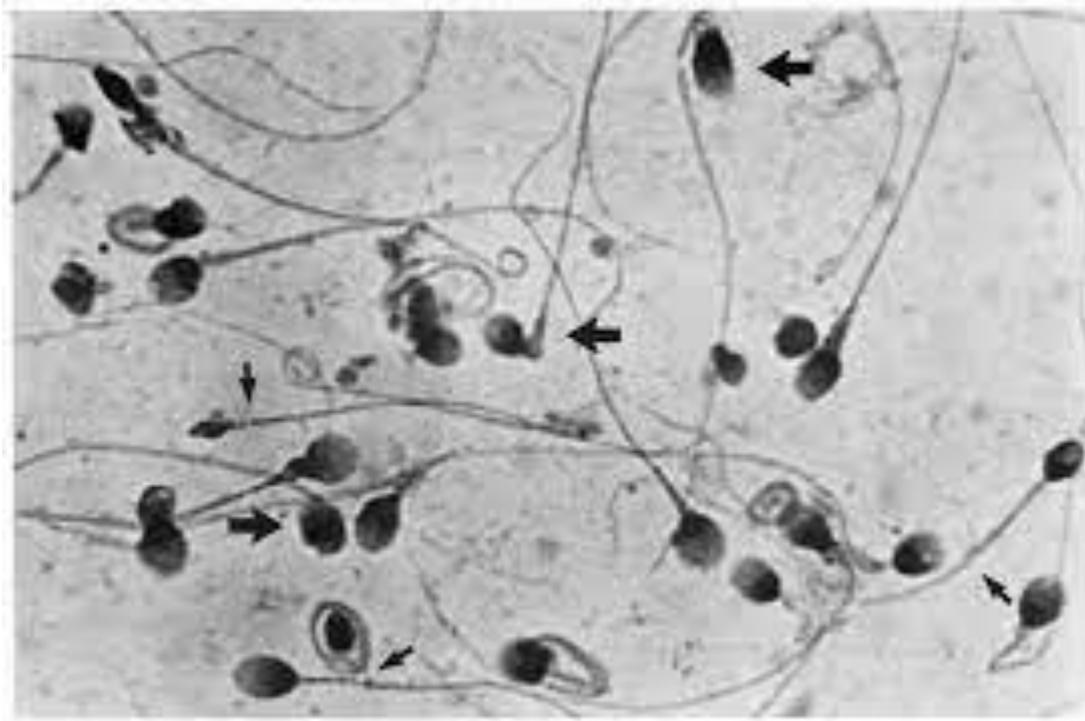


Figure 8 : *Ureaplasma urealyticum* sous microscope optique.

2.4.3. Habitat :

Dans les voies urogénitales, certaines espèces sont présentes à l'état commensal : on parle alors de colonisation. C'est le cas de *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* qui peuvent potentiellement devenir pathogènes dans certains cas. Dans le cas de *Mycoplasma genitalium*, sa présence est considérée d'emblée comme pathogène. (51)

En devenant pathogène : *Ureaplasma* est responsable d'urétrites non gonococciques chez l'homme et *M. hominis* d'infections gynécologiques (vaginose...). Une infection pendant la grossesse peut donner lieu à une infection néonatale. (50)

2.4.4. Sensibilité aux Antibiotiques :

a) Résistance Naturelle :

Les mycoplasmes, en raison de leur structure originale, sont toujours résistants aux β -lactamines (absence de paroi) ainsi qu'à la rifampicine, aux polymyxines, à l'acide nalidixique, aux sulfamides et au triméthoprime. (52)

- *M. hominis* présente une résistance naturelle aux macrolides à 14 ou 15 chaînons (érythromycine, azithromycine) et aux kétolides, mais est sensible à la josamycine, macrolide à 16 chaînons (52)
- *Ureaplasma spp.* résiste aux lincosamides.

b) Antibiotiques actifs :

Les principales familles d'antibiotiques actifs sont les tétracyclines, les macrolides et apparentés et les Fluoroquinolones. (52)

c) Résistance acquise :

La sensibilité de *M. genitalium* est très difficile à étudier.

Il faut, par contre, tester la sensibilité d'*Ureaplasma spp.* et *M. hominis*, en raison de l'existence de résistances acquises qui peuvent concerner les trois classes utilisées en thérapeutique: Tétracyclines, Macrolides, Fluoroquinolones. (52)

- ✓ La résistance aux tétracyclines est due à la présence d'un gène tet(M). En France, sa fréquence est de l'ordre de 19-20% pour *MH* et de 3% pour *Ureaplasma spp* (53). Concernant *MG*, il est prouvé que l'utilisation de tétracycline conduit à de nombreux échecs thérapeutiques. Une résistance acquise à l'azithromycine touche 10 à 15% des souches en France. (53)
- ✓ Les macrolides : La résistance est due à une seule mutation de base dans la région V de l'ARNr 23S et les composants L4 et L22 du ribosome. Avec seulement un seul opéron concerné, les mutations entraînent vite des résistances à haut niveau. (Jensen, 2017) (53)

3. Pouvoir pathogène :

3.1 *Chlamydia trachomatis* :

Le genre *Chlamydia* regroupe des bactéries obligatoirement intracellulaires qui causent des maladies graves chez une grande variété d'hôtes (54).

Ces infections ont la particularité d'avoir un caractère pauci symptomatique. Ce dernier favorise le retard de diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications (55).

L'homme est le principal réservoir de ce germe, La transmission *Ct* se fait essentiellement par contamination directe ou par l'intermédiaire des liquides biologiques.

3.1.1. Manifestation urogénitales basses :

a) Chez l'homme :

- **Urétrite :**

Ct est la cause la plus fréquente d'urétrite non gonococcique.



Figure 9 : Image d'une urétrite à écoulement clair due *Chlamydia trachomatis*

b) Chez la femme :

- **Cervicite :**

L'infection à *Chlamydia trachomatis* se manifeste le plus souvent par un tableau de cervicite pouvant entraîner (56) :

- des douleurs pelviennes et une dysurie (miction fréquente et douloureuse)
- des pertes vaginales blanchâtres ou jaunâtres parfois malodorantes (des leucorrhées)
- des métrorragies (57).

Cette infection est le plus souvent latente, persistante et de découverte fortuite lors d'un bilan gynécologique systématique ou à l'occasion d'une consultation motivée par l'apparition d'une urétrite chez le partenaire (58).

- **Urétrite :**

Présente une dysurie, une pollakiurie avec brûlures mictionnelles et une leuco-cyturie avec une bactériologie standard négative (59).

3.1.2. Manifestations urogénitales hautes :

En l'absence (échec) de traitement, les infections uro-génitales basses à *Ct* peuvent occasionner des infections génitales hautes (IGH). (60)

a) Chez l'homme :

- **Épididymite :**

Ct représente la première cause (30 à 40 %) d'épididymite aiguë chez les hommes sexuellement actifs de moins de 35 ans.

Epididymite

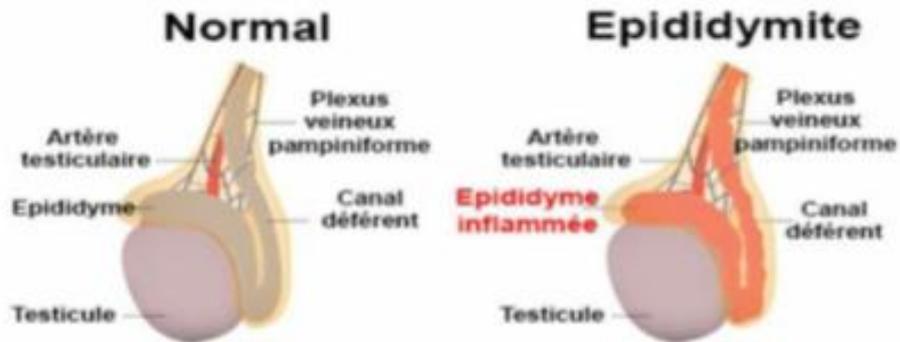


Figure 10 : Schéma représentant la différence entre un épидидyme normal et un épидидyme infecté.

- **Prostatite:**

La prostatite à *Ct* est peu fréquente. L'infection peut être associée à une infertilité. (61)

b) Chez la femme :

- **Endométrites :**

Il s'agit de la propagation ascendante, à travers le canal endocervical, d'une infection située au niveau de l'urètre ou au niveau du col. Elle est caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse du stroma et quelque fois de micro-ulcérations. (62)

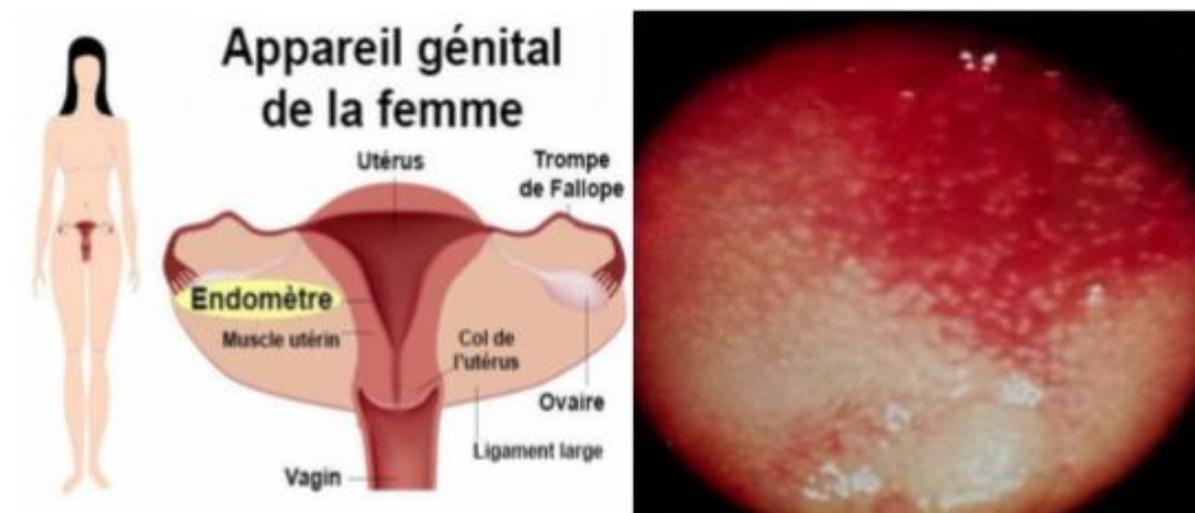


Figure 11 : Schéma et image sous microscope d'une endométrite.

- **Salpingites :**

Ct est responsable de 50% des salpingites (complication majeure des cervicites à *Ct*) chez les femmes jeunes. (63)

- **Lymphogranulomatose vénérienne LGV ou maladie de Nicolas et Favre :**

La LGV est une IST classée parmi les quatre IST à déclaration obligatoire en France (syphilis, gonococcie, chancre mou et LGV) (64).

Cette maladie évolue en 3 stades successifs : le premier est caractérisé par des ulcérations génitales ou anales, le second par des poly-adénopathies inguinales qui se fistulisent et le troisième par une fibrose génitale ou rectale et un blindage lymphatique du pelvis (65).

3.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

Les infections uro-génitales gonococciques entre l'homme et la femme diffèrent fortement au niveau de la symptomatologie : alors qu'elle est bruyante chez l'homme, l'infection uro-génitale est souvent asymptomatique chez la femme.

3.2.1. Chez la femme :

Neisseria gonorrhoeae provoque, chez la femme, une cervicite, souvent cliniquement muette (dans 80 % des cas), avec urétrite concomitante dans 70 à 90 % des cas. (66)

La cervicite peut provoquer un écoulement mucopurulent, un saignement facilement inducible au niveau du col ou un œdème du col. Parfois des leucorrhées inodorantes éventuellement sanglantes, des dyspareunies et plus rarement des douleurs abdominales sont observées. (67)

Du fait de la fréquence des formes inapparentes, les femmes, moins souvent traitées, sont plus sujettes aux complications génitales ascendantes.

L'infection génitale haute peut se limiter à l'utérus (endométrite) ou concerner aussi les annexes (salpingite). Les complications aiguës des infections génitales hautes sont les abcès pelviens (pyosalpinx, abcès ovariens ou abcès du Douglas) et la pelvipéritonite. (68)

3.2.2. Chez l'homme :

Les urétrites sont classiquement décomposées en urétrites gonococciques (500 000 cas/an en France) et non gonococciques. (69)

Neisseria gonorrhoeae est responsable de la blennorragie, familièrement appelée « chaude-pisse » en raison de sa symptomatologie bruyante. L'urétrite antérieure aiguë s'accompagne d'une dysurie douloureuse, d'un écoulement purulent au niveau du méat urétral dans 90 % des cas (figure 12), d'une méatite et parfois d'une balanite. (69)



Figure 12 : Urétrite à *Neisseria gonorrhoeae* (D'après [70]).

Sans traitement, Des complications (infections ascendantes) sont alors possibles, ces complications uro-génitales consistent en des péri-urétrites, des prostatites ou des épидidymites. (67)

3.3. *Treponema pallidum* :

3.3.1. Classification de la Syphilis :

Il est désormais d'usage de regrouper les différentes phases de la syphilis en deux catégories (71) :

Le terme de "syphilis précoce" regroupe les formes primaire, secondaire et latente précoce (de moins d'un an), caractérisées par une forte contagiosité, un faible risque de séquelles neurologiques, un risque élevé de contamination materno-fœtale et relèvent d'un traitement court.

Le terme de "syphilis tardive" regroupe les syphilis latentes tardives (de plus d'un an), les syphilis tertiaires non neurologiques et les neurosyphilis, caractérisées par une faible contagiosité, un fort risque de séquelles neurologiques, l'absence de risque de contamination materno-fœtale et nécessitent une prise en charge plus longue.

3.3.2. Syphilis précoce :

3.3.2.1. Syphilis primaire :

L'incubation est de durée variable, en moyenne de 3 semaines. (72)

La syphilis primaire est caractérisée par :

- un chancre au point d'inoculation ;
- une adénopathie satellite.

Le chancre est contagieux car il fourmille de tréponèmes. (72)

a) Chancre Syphilitique :

Le chancre est syphilitique ou « une ulcération syphilitique », survient en moyenne trois semaines après la contamination. Classiquement, l'ulcération est unique, indurée (le seul caractère sémiologique vraiment évocateur), régulière et indolore (différent de l'herpès +++), survenant au site d'inoculation. (73)

Le chancre s'accompagne souvent d'adénopathies régionales, non inflammatoires.

Siège du chancre :

- Chez l'homme, le siège du chancre est assez électivement dans le sillon balanopréputial, plus rarement sur le gland ou sur le fourreau.
- Chez la femme, le siège du chancre est le plus souvent sur la partie externe de la vulve plus rarement vaginal.

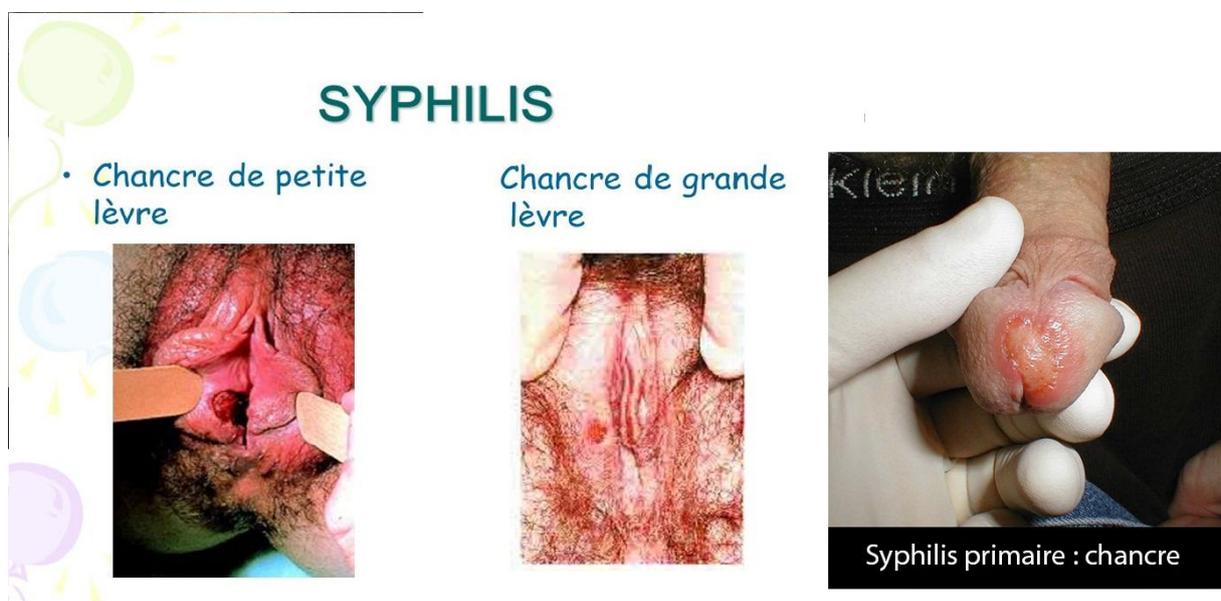


Figure 13 : Image d'un chancre Syphilitique.

b) Adénopathie satellite :

Le chancre externe est toujours associé à une adénopathie inflammatoire dans le territoire de drainage lymphatique donc le plus souvent au creux inguinal. (74)

3.3.2.2. Syphilis secondaire :

La syphilis secondaire correspond à la diffusion systémique du *tréponème*. Elle est caractérisée par des lésions essentiellement cutanées dont le polymorphisme peut faire évoquer de nombreux diagnostics dermatologiques, faisant surnommer la syphilis « la grande simulatrice ».

Classiquement, il existe deux floraisons, la roséole syphilitique (éruption maculeuse disséminée sur le tronc) et les lésions de 2ème floraison, polymorphes, ou syphilides papuleuses. (75)

a) Roséole syphilitique :

La roséole syphilitique est la première éruption de la syphilis secondaire, survenant six semaines après le chancre.

Elle passe souvent inaperçue car peu intense et transitoire (elle disparaît spontanément en 7 à 10 jours). (76)

b) Syphilides papuleuses :

Les syphilides papuleuses sont polymorphes, mais la lésion élémentaire en est presque toujours une papule de couleur « cuivrée », surviennent trois à six mois après le chancre. Les syphilides papuleuses siègent sur le visage, le tronc ou les membres et sont au nombre de quelques unes à plus d'une centaine. (76)

3.3.2.3. Syphilis latente précoce :

La contamination date de moins d'un an. L'infection latente détectée par des tests sérologiques, ne présente aucune manifestation clinique. L'interprétation de la sérologie doit tenir compte de l'interrogatoire à la recherche d'éléments cliniques évocateurs d'une syphilis primo-secondaire dans les mois ayant précédé le test. Il est important de dater l'infection le plus précisément possible (antécédents cliniques, sérologie antérieure...).

Bien que la personne atteinte soit asymptomatique, l'infection peut être transmise. (77)

3.3.3. Syphilis tardive :

3.3.3.1. Syphilis latente tardive :

Elle correspond à une infection évoluant depuis plus d'un an, asymptomatique et découverte à l'occasion d'une sérologie positive. (78)

3.3.3.2. Syphilis tertiaire :

Si la syphilis quitte l'état de latence, elle entame une nouvelle phase apparemment non

contagieuse mais potentiellement mortelle appelée syphilis tertiaire. Encore une fois, la maladie réapparaît avec un nombre de signes et de symptômes. (79)

La syphilis tertiaire est devenue exceptionnelle aujourd'hui mais ne doit pas être oubliée. Elle apparaît jusqu'à 30 ans après le chancre, chez les sujets non ou insuffisamment traités ; 10 % des patients en phase de latence vont évoluer vers ce stade de la maladie.

Des lésions cutané-muqueuses (gommès), osseuses et hépatiques sont décrites, mais les plus graves sont cardiovasculaires, ophtalmologiques et neurologiques. (80)

3.3.3.3. Neurosyphilis :

La neurosyphilis peut survenir à tous les stades de la maladie, sauf lors de la syphilis primaire. Cliniquement, plusieurs syndromes peuvent être observés (81) :

- **Les atteintes ophtalmiques**, la syphilis pouvant atteindre tous les tissus oculaires mais l'uvéite syphilitique est la plus fréquente sous la forme d'uvéite antérieure granulomateuse ou non, uvéite postérieure, panuvéite ou kérato-uvéite ;
- **La méningite syphilitique**, survenant généralement dans la première année suivant l'infection (syphilis secondaire) ;
- **La syphilis méningo-vasculaire** qui se traduit par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques liés à une endartérite oblitérante des vaisseaux encéphaliques, pouvant survenir dans les 10 années suivant l'infection (syphilis tertiaire) ;
- **La neurosyphilis parenchymateuse** regroupant la paralysie générale, le tabès et les gommès cérébrales, survenant dans les 15 à 25 ans suivant l'infection initiale (syphilis tertiaire). La paralysie générale se manifeste par des troubles neurologiques variés : troubles cognitifs, confusion, troubles de l'humeur et du comportement (hypomanie, euphorie, irritabilité, modification de personnalité), délire, hallucinations. Ont aussi été décrites des anomalies pupillaires (signe d'ArgyllRobertson), une dysarthrie et des « trémulations » des mains, faciales ou linguales. Des manifestations atypiques oligosymptomatiques sont de plus en plus fréquemment observées : céphalées chroniques, paralysie faciale périphérique, surdité, atrophie optique isolée ou ataxie cérébelleuse.

3.4. Mycoplasmes urogénitaux :

Le pouvoir pathogène de *MH* et de *UU* est souvent difficile à évaluer du fait qu'ils sont présents dans la flore commensale (53). Celui de *MG* est plus évident.

3.4.1. Chez la femme :

Lors d'une contamination par *MG*, 40 à 75% des femmes sont asymptomatiques ou peuvent présenter seulement des dysuries, des métrorragies ou des spottings (qui sont des saignements occasionnels en dehors des périodes de règles ou après un rapport sexuel), des cervicites, une augmentation ou une altération des sécrétions vaginales ou encore des douleurs abdominales basses. Malheureusement, cette symptomatologie peut se compliquer par une salpingite, une infertilité dont l'origine se trouve au niveau des trompes de Fallope (orifice tubaire), des complications lors de la grossesse ou encore de l'arthrite réactionnelle sexuellement acquise. (82)

Chez la femme, le fait d'être porteuse de mycoplasmes peut donc se manifester de différentes manières :

- la vaginose bactérienne : elle correspond à un déséquilibre de la flore vaginale. Les signes cliniques d'une vaginose sont constitués par des leucorrhées grisâtres et malodorantes mais fluides. (83)
- la cervicite : c'est une inflammation du col de l'utérus, pouvant être asymptomatique ou se traduisant par des saignements, des leucorrhées, une pollakiurie ou des dyspareunies (douleurs lors de rapports sexuels).
MG serait retrouvé dans 10 à 30% des cervicites cliniques. (83)
- les maladies inflammatoires pelviennes se caractérisent par une inflammation des voies génitales supérieures de la femme. Ces inflammations souvent dites « montantes », sont accompagnées d'écoulements vaginaux anormaux malodorants, de saignements et de douleurs pelviennes. Elles peuvent être responsables d'endométrites, de salpingites, d'abcès des trompes de Fallope et des ovaires. (84)

3.4.2. Chez l'homme :

Lors d'une contamination par *MG*, 70% des hommes sont asymptomatiques ou peuvent juste présenter des dysuries, des urétrites, des écoulements urétraux, mais des complications peuvent survenir et conduire à une épididymite, une urétrite chronique, une proctite (inflammation du rectum) (83)

Les mycoplasmes peuvent jouer un rôle dans ces différentes complications : (83)

- l'UNG : elle correspond à une inflammation de l'urètre due à des microorganismes autres que *Neisseria gonorrhoeae*. Les urétrites se traduisent par des douleurs mictionnelles, des pollakiuries, des dysuries, des écoulements purulents ou séreux.

MG et *UU* peuvent être à l'origine d'UNG. *UU* causerait 15 à 20% des UNG et *MG* serait responsable de 15 à 25 % de ces infections.

- l'épididymite : il s'agit d'une inflammation de l'épididyme, conduit situé au sommet du testicule. *UU* peut être à l'origine d'épididymites et il semblerait que *MG* puisse également l'être ;
- la prostatite : il s'agit d'une infection aiguë de la prostate, d'origine bactérienne pouvant se caractériser par de simples brûlures mictionnelles, des frissons, de la fièvre. *UU* et *MG* sont également retrouvés lors de prostatites.

Tableau 2 résumant les symptômes selon la bactérie :

| Bactéries | Manifestations chez l'homme : | Manifestations chez la femme : |
|-------------------------------------|--|--|
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | <p>--Manifestation génitale basse :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Urétrite <p>--Manifestations génitale haute :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Epididymite -prostatite | <p>--Manifestations génitale basse :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Urétrite -Cervicite <p>--Manifestations génitale haute :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Salpingite -Endométrite -LGV |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <p>--Manifestations :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Urétrite -Pharyngite -Anorectite <p>--Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Péri-urétrite -Prostatite -épididymite | <p>--Manifestations :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cervicite -Urétrite <p>--Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Endométrite -Salpingite -Abcès pelviens (pyosalpynx, abcès ovariens ou abcès du Douglas) -pelvipéritonite |
| <i>Treponema pallidum</i> | <p>--Syphilis précoce : moins d'1 an d'évolution :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Syphilis primaire : chancre, adénopathies -Syphilis secondaire : Roséole syphilitique, syphilides papuleuses -Syphilis latente précoce : asymptomatique <p>--Syphilis tardive : plus d'1 an d'évolution :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Syphilis latente tardive : asymptomatique | |

| | | |
|--------------------|---|--|
| | -Syphilis tertiaire : atteintes cardio-vasculaire, neurologique, cutanée (Les gommès syphilitiques) -Neurosyphilis. | |
| <i>Mycoplasmes</i> | --Manifestations : -UNG -Urétrite -dysuries --Complications : -Prostatite -Epididymite -proctite | --Manifestations : -Cervicite -une altération des secrétions vaginales -des dysuries, des métrorragies ou des spottings -la vaginose bactérienne --complications : -une salpingite -une infertilité -d'abcès des trompes de Fallope et des ovaires |

III. IST Bactériennes chez la femme enceinte :

1. Epidémiologie des IST chez la femme enceinte :

Une étude monocentrique réalisée auprès des femmes enceintes se présentant pour un suivi de grossesse a montré une prévalence significativement plus élevée chez les femmes âgées de moins de 25 ans de l'infection à *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium*, respectivement 7,9 % (13/165) et 2,4 % (4/165) alors qu'elle était de 1,4 % (12/ 839) et 0,5 % (4/839) chez les plus âgées. (85)

Une autre étude réalisé auprès de 138 femmes en suivi de grossesse et 760 venues en orthogénie, Les prévalences étaient de 13,8 % (19/138) et 14,7 % (112/760) pour *C. trachomatis*, de 0 % (0/138) et 1,4 % (11/760) pour *N. gonorrhoeae* et 2,9 % (4/138) et 7,1 % (54/760) pour *M. genitalium*, respectivement dans les deux populations. La prévalence de l'infection à *M. genitalium* était significativement plus élevée chez les patientes d'orthogénie. (85)

Ces résultats montrent une prévalence élevée d'infection à *C. trachomatis* et *M. genitalium* chez la femme enceinte de moins de 25 ans dans les deux populations étudiées et justifieraient un dépistage systématique pour les femmes en suivi de grossesse. La prévalence élevée de l'infection à *M. genitalium* chez les patientes consultant en orthogénie incite à préciser son rôle dans la survenue d'infections post-abortum. (86)

2. Complications pendant la grossesse :

Nous savons le danger représenter par les IST notamment chez les femmes enceintes où les conséquences sont plus sévères dû au risque de transmission de ces infections vers le fœtus, Ces IST d'origine Bactériennes peuvent générer des complications pendant la grossesse de la patiente. Ces complications peuvent se traduire par :

- **chorio-amniotite** : la chorio-amniotite ou L'infection intra-amniotique est une infection du chorion, de l'amnios, du liquide amniotique, du placenta, ou de plusieurs de ces organes. L'infection augmente le risque de complications obstétricales et des problèmes chez le fœtus et le nouveau-né. Les symptômes comprennent une fièvre, une sensibilité utérine, un liquide amniotique nauséabond, un écoulement cervical purulent et une tachycardie maternelle ou fœtale, L'infection amniotique peut provoquer ainsi que résulter d'une rupture prématurée des membranes ou d'un accouchement prématuré. (87)

- **Accouchement prématuré** : les IST peuvent induire un accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes contenant le fœtus. Un bébé est considéré comme « prématuré » s'il naît avant que 37 semaines de gestations se soient écoulées. (88)
- **Grossesse extra-utérine** : La GEU (grossesse extra utérine) est une des complications des IST (infections sexuellement transmissibles). Le risque de séquelles est important, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce. Dans 20 à 30 % des cas, les GEU entraînent une stérilité définitive. Elles représentent la première cause de mortalité au premier trimestre de la grossesse. (89)
- **Transmission materno-fœtale** : le passage des bactéries vers le fœtus ou le nouveau-né pendant la gestation ou l'accouchement est parmi les complications les plus fréquemment rencontré chez la femme enceinte, il y'a un grand risque que le bébé décède peu avant ou peu après sa naissance. Les bébés infectés qui survivent auront possiblement un poids insuffisant à la naissance et développeront éventuellement d'autres symptômes causés par l'infection bactérienne. (88)

3. Risque congénital :

a) La Syphilis :

La syphilis congénitale est définie par la présence d'un enfant né d'une mère non ou mal traitée ou d'un enfant présentant des signes cliniques ou biologiques de syphilis congénitale.

La probabilité de transmission est directement liée au stade de la syphilis maternelle pendant la grossesse ou au stade de la grossesse au moment de la contamination.

La transmission materno-fœtale se fait durant la grossesse par passage transplacentaire du tréponème à partir du 4^{ème}-5^{ème} mois de la grossesse (dès 16-18 SA), en pratique, il n'y a pas de contamination possible avant 16 SA, le risque d'infection augmente avec le terme (il augmente avec la progression de la grossesse) et est maximal durant la deuxième moitié de la grossesse. (90)

Selon le stade de l'infection, Le risque de transmission est de 100 % au stade primaire, 70 % au stade secondaire et 40 % à la phase latente précoce (91) et diminue en fonction de l'ancienneté de l'infection.

Enfin, la mère peut contaminer le nouveau-né lors de l'accouchement par contact avec les sécrétions maternelles infectées.

La syphilis congénitale se complique de mort fœtale in utero dans 40 % des cas, de prématurité dans 25 %. D'une infection néonatale classée en précoce, début des signes dans les 2 premières années de vie (1/3 des cas), et tardive début des signes après l'âge de 2 ans, (2/3 des cas) (92). La syphilis congénitale peut s'exprimer précocement ou tardivement :

- **La syphilis congénitale précoce** se manifeste couramment au cours des 2 premières années de vie. Les manifestations comprennent des éruptions cutanées vésiculo-bulleuses ou maculaires caractéristiques, de couleur cuivre, situées sur les paumes et la plante des pieds et des lésions papuleuses situées autour du nez et de la bouche et dans la région de la couche, ainsi que des lésions pétéchiales. Une lymphadénopathie généralisée et une hépato-splénomégalie sont souvent présentes. L'enfant peut avoir des difficultés à se développer et présenter des sécrétions nasales caractéristiques mucopurulentes ou sanglantes causes de coryza syphilitique. Quelques nourrissons développent une méningite, une choréïdite, une hydrocéphalie ou des convulsions et d'autres peuvent être intellectuellement handicapés. Pendant les 8 premiers mois de vie, une ostéochondrite (chondroépiphysite), en particulier au niveau des os longs et des côtes, peut générer une pseudo-paralysie des membres avec des images rx caractéristiques. (93)
- **La syphilis congénitale tardive** ne se manifeste généralement pas avant 2 ans de vie et se révèle par des gommés syphilitiques qui touchent la cloison nasale ou le palais osseux, des lésions périostées qui aboutissent à des tibias en lame de sabre et des saillies des os frontal et pariétal. La neurosyphilis est habituellement asymptomatique mais des paralysies et un tabès juvénile peuvent survenir. Une atrophie optique, parfois responsable de cécité, peut survenir. La kératite interstitielle est la lésion oculaire la plus fréquente; les récives successives peuvent entraîner des cicatrices cornéennes. Une surdité neurosensorielle souvent progressive, peut apparaître à tout âge. L'incisive d'Hutchinson, les molaires en forme de " mûres", les fissures périorales (rhagades) et les malformations du maxillaire, induisent un faciès de "bull dog" sont des séquelles caractéristiques, mais rares. (93)



Figure 14 : Image d'une kératite interstitielle.



Incisives courtes et à bord libre échancré

Figure 15 : Des malformations dentaires (dents de Hutchinson).



Figure 16 : Tibia en lame de sabre.

Le dépistage effectué pendant le premier trimestre puis entre la 28^e et 32^e semaine de la grossesse permet de prévenir la transmission. (94)

4. Risque Néonatal :

a) *Chlamydia trachomatis* :

Le risque de transmission de la chlamydia au nouveau-né est élevé lorsque la mère est atteinte et non traitée, cette transmission de la mère à l'enfant se fait lors du passage de la filière génitale à partir de l'infection cervicale. Les complications les plus fréquentes et les mieux connues sont les conjonctivites et les pneumonies. (58)

Le taux de contamination du nouveau né par les mères infectées à la naissance est élevé, de 50 à 70% (18). Parmi les nouveaux nés contaminés, plus de 50% présenteront une conjonctivite, environ 20% développeront une pneumopathie et les autres resteront asymptomatiques. (95)

- Conjonctivite :

Chlamydia trachomatis est la cause principale de la conjonctivite du nouveau-né, cette conjonctivite à inclusion est subaiguë et tardive. Les signes cliniques apparaissent entre le 5^{ème} et le 12^{ème} jour de vie. Les signes initiaux comportent un écoulement muqueux, une hyperhémie conjonctivale associée à des sécrétions purulentes et à un œdème palpébral. Il n'existe pas de follicules sur la conjonctive, contrairement à ce qui se passe chez l'enfant plus âgé ou l'adulte. (96)

La guérison se fait en 1 à 4 semaines sous traitement spécifique. Il n'y a habituellement pas de cicatrice conjonctivale ni d'atteinte cornéenne et aucunes séquelles visuelles. (96)

- Pneumopathie :

La pneumopathie à *Chlamydia trachomatis* est la cause de 6 à 30% des infections respiratoires basses du nourrisson avant 6 mois.

L'atteinte des voies respiratoires basses est secondaire à une contamination du nasopharynx. Cette contamination du nasopharynx peut être directe et indépendante ou faire suite à la migration, via le canal lacrymal, de Ct à partir de la conjonctive.

Les symptômes apparaissent classiquement entre 15 jours et 15 semaines de vie. Ils sont souvent précédés d'une rhinorrhée. Cette pneumopathie est non fébrile dans 95% des cas. Elle est caractérisée par une tachypnée et une toux sèche, quinteuse et persistante, gênant le sommeil et l'alimentation. (96)

L'auscultation pulmonaire, qui peut être normale, retrouve des râles fins ou un wheezing. Environ la moitié des enfants atteints ont une conjonctivite préexistante ou concomitante et/ou une inflammation tympanique.

Une éosinophilie peut être présente et la radiographie thoracique objective une distension pulmonaire et des images alvéolointerstitielles.

L'évolution est lentement favorable et la guérison spontanée peut se faire en 4 à 6 semaines. A long terme, il peut persister une hyperréactivité bronchique. (96)

Chez le prématuré, *Ct* est responsable d'une pneumopathie atypique dont la survenue peut être précoce, dès le 8ème jour, entraînant une oxygéo-dépendance. (97)

Ct est capable de provoquer d'autres infections telles que des otites moyennes, des obstructions nasales et des bronchiolites. (97)

b) *Neisseria gonorrhoeae* :

En fonction de l'âge de l'enfant, l'origine de la contamination par *Neisseria gonorrhoeae* est variable : en période néonatale, la contamination se fait lors du passage par les voies génitales maternelles, mais après cette période, elle est généralement due à un abus sexuel.

Ce sont le plus souvent des conjonctivites néonatales. D'autres infections plus rares peuvent survenir pendant cette période.

➤ Conjonctivite néonatale :

La contamination se fait lors du passage de l'enfant dans les voies génitales maternelles. La période d'incubation est de 2 à 5 jours mais des cas surviennent 2 à 3 semaines après la naissance. Elle entraîne chez le nouveau-né une conjonctivite souvent bilatérale avec écoulement mucopurulent pouvant entraîner, en l'absence de traitement, des ulcérations de la cornée, une perforation du globe oculaire et une cécité. (36)

La conjonctivite néonatale gonococcique est devenue rare depuis l'instillation systématique, à la naissance, d'un collyre antibiotique (rifampicine, érythromycine ou tétracycline). (98)

➤ Autres infections :

Quelques fois des abcès du scalp, des pharyngites, des infections rectales et des infections disséminées (moins de 1 % des enfants exposés) peuvent survenir dans la période néonatale. (99)

c) *Mycoplasmes* :

La contamination materno-fœtale se fait de la mère au nouveau-né au moment de l'accouchement.

La transmission par *UU* se produirait dans 45 à 65% des cas. Pour *MH*, la contamination serait facilitée si le liquide amniotique était également contaminé. (100)

Chez le nouveau-né la colonisation par les mycoplasmes peut se traduire par :

- **une hypotrophie** : c'est un retard de croissance qui se manifeste par un poids de naissance plus faible (environ 2,5 kg) et une taille plus petite. *Ureaplasma spp.* est retrouvé chez ces bébés mais également *MH*. (100)
-Selon certaines études, le poids des nouveau-nés est inversement proportionnel au taux de colonisation par des mycoplasmes génitaux au niveau de la gorge et du nez. La présence de *MH* et d'*UU* au niveau vaginal chez les mères, lors de leur première visite gynécologique de suivi de grossesse, est également inversement proportionnelle au poids du futur enfant.
- **une pneumonie néonatale** : c'est une infection pulmonaire pouvant se traduire par une détresse respiratoire en absence de traitement. *UU* et *MH* sont retrouvés chez les enfants présentant une pneumonie néonatale. (100)
- Chez le nouveau-né, *UU* pourrait également être mis en cause lors de bactériémies, **d'hémorragies intravasculaires**, mais aussi **d'entéocolites nécrosantes**. (100)

IV. Rôle du laboratoire dans le diagnostic des IST chez la femme enceinte :

1. Prélèvements :

1.1. *Chlamydia trachomatis* :

1.1.1. Prélèvements :

Les procédés diagnostiques les plus modernes restent tributaires de la qualité des prélèvements. Étant donné le caractère intracellulaire des *Chlamydia*, les prélèvements doivent contenir des cellules quelle que soit la technique de diagnostic utilisée.

1.1.1.1. Prélèvement de l'endocol :

L'endocol est le site le plus habituel de prélèvement. Les prélèvements sont effectués après la pose d'un spéculum. Dans un premier temps, les sécrétions cervicales sont éliminées avec une compresse stérile pour réduire la contamination bactérienne. (101)

Une brosse est insérée de un à deux centimètres dans l'endocol puis un mouvement de rotation est réalisé pour recueillir des cellules. La brosse est ensuite retirée sans toucher la muqueuse vaginale puis coupée à deux centimètres du tampon et immergée dans le milieu de transport. La nature des brosses utilisées est importante. Ils doivent être adaptés au recueil des cellules et ne doivent pas être toxiques pour la culture cellulaire. Des écouvillons en dacron, en alginate de calcium ou des écouvillons en plastique ayant une extrémité en forme d'olive striée (Bactopick®) ou en forme de petite brosse (Cytobrush®) sont classiquement utilisés. Les écouvillons à tige en bois doivent être évités. (102)

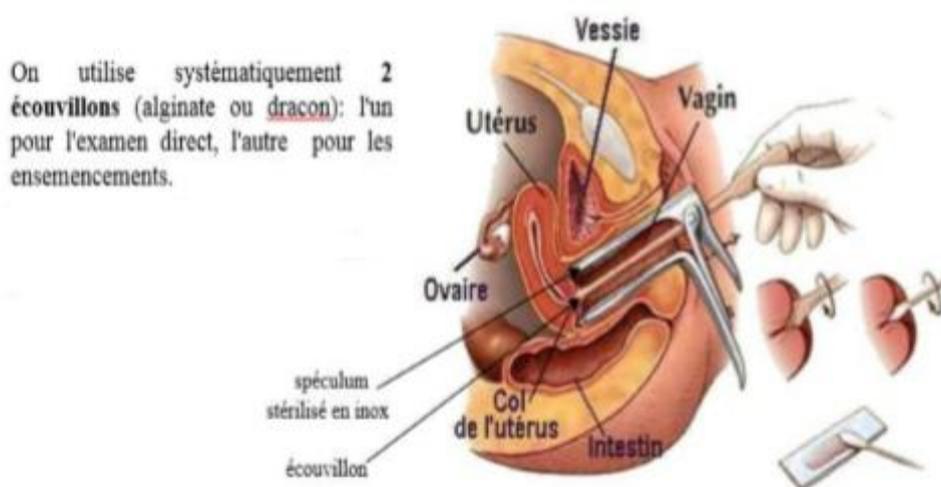


Figure 17 : Schéma représentant le prélèvement avec spéculum.

1.1.1.2. Auto prélèvement vulvo-vaginal :

L'auto-prélèvement est utilisé pour la détection moléculaire de *Ct* dans le cadre du dépistage des sujets asymptomatiques et donne d'aussi bons résultats que le prélèvement endo-cervical (8). Il est préféré au 1^{er} jet d'urine chez la femme, notamment en raison d'une plus grande charge bactérienne. (103)

1.1.1.3. Prélèvement urétral :

Ce prélèvement est nécessaire pour diagnostiquer le partenaire, il peut être pratiqué chez l'homme comme chez la femme. Chez la femme, lors d'un contexte symptomatique, l'association avec le prélèvement de l'endocol permet d'augmenter la sensibilité de la recherche. Il faut introduire une brosse dans l'urètre sur 2 à 3 cm sans provoquer de saignement. Le prélèvement est fait avant la miction. Un mouvement de rotation est imprimé avant le retrait de la brosse. (58)

1.1.1.4. Urine du 1^{er} jet :

Il est préférable de prélever les urines après une continence supérieure à 1h. Il faut recueillir les premiers 10 ml (1^{er} jet) ce qui permet de recueillir des cellules de desquamation urétrales et cervicales chez la femme. (103)

1.1.1.5. Prélèvement du haut appareil génital :

En cas d'infection génitale haute, les prélèvements sont réalisés sous cœlioscopie (10). Des biopsies de l'endomètre ou des trompes ainsi que le recueil de liquide dans le cul-de-sac de Douglas peuvent être pratiquées. (104)

1.1.1.6. Prélèvement en cas de LGV :

Les prélèvements peuvent être effectués au niveau du rectum, de l'anus ou du pharynx selon les pratiques sexuelles des patients.

On peut aussi réaliser une ponction du ganglion si la localisation est ano-rectale, ainsi qu'un auto-écouvillonnage rectal ou une biopsie du ganglion rectal réalisée par le proctologue. (105)

1.1.1.7. Prélèvements chez le nouveau-né :

✓ Prélèvement oculaire :

Les prélèvements oculaires sont réalisés par grattage de la conjonctive. (106)

✓ Prélèvements respiratoires :

Pour les nouveau-nés souffrant d'infection respiratoire, l'échantillon doit être récolté préférentiellement au niveau de la zone naso-pharyngée (106). Les prélèvements peuvent être,

par exemple, un brossage de la gorge, une aspiration naso-pharyngée, un liquide de lavage broncho-alvéolaire, un brossage bronchique et un liquide pleural. (107)

1.1.2. Conditions de prélèvement :

Les milieux et les conditions de transport des prélèvements sont adaptés à la technique de détection utilisée par le laboratoire. Seule la culture cellulaire exige des conditions strictes de transport, de délai et de température, de manière à ne pas affecter la viabilité de la bactérie. (103)

Les prélèvements destinés à la culture sont impérativement et immédiatement placés à +4°C. Le temps de conservation doit être inférieur à 48 heures. Sinon, ils doivent être congelés à – 20°C avant l'inoculation en sachant que la congélation entraîne une perte d'au moins 20% de la viabilité des bactéries. (108)

Le milieu de transport traditionnel pour la recherche de Chlamydia en culture cellulaire est le milieu 2-sucrose phosphate (2SP) qui contient du sérum de veau fœtal et des antibiotiques sans action sur la viabilité des Chlamydia. Ce milieu présente en outre l'avantage de pouvoir être utilisé pour la recherche des Chlamydia par certaines méthodes d'amplification génique, ce qui permet, à partir d'un même prélèvement, de réaliser à la fois la culture et certaines techniques d'amplification génique. (108)

Les échantillons pour biologie moléculaire prélevés en milieu de transport spécifique peuvent être conservés à +4°C, voire à température ambiante pendant moins d'une semaine. Pour un délai supérieur, ils doivent être maintenus à -20°C. (109)

1.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

1.2.1. Prélèvements :

- Chez la femme enceinte, le prélèvement se fait préférentiellement par écouvillonnage endocervical puisque le gonocoque présente un tropisme préférentiel pour l'endocol.
- Le prélèvement vaginal est moins adapté à la culture, même si du gonocoque peut se retrouver dans le vagin suite à des écoulements provenant du col. Il est réalisé dans certains cas particuliers (filles prépubères et femmes hystérectomisées). Des études ont montré son intérêt en utilisation avec les techniques de biologie moléculaire. (110)
- Si les patientes présentent un écoulement urétral, un prélèvement au niveau du méat urinaire doit être réalisé en plus.

- Pour les techniques d'amplification d'acides nucléiques, les urines du premier jet, recueillies chez l'homme ou chez la femme, peuvent être utilisées pour le diagnostic. (111)
- En cas de suspicion d'infection gonococcique au niveau d'autres sites, des prélèvements peuvent être effectués au niveau du :
 - pharyngé (par écouvillonnage des piliers de l'amygdale) ;
 - anal (par écouvillonnage sur deux à trois centimètres du canal anal) ;
 - conjonctival (par écouvillonnage de l'écoulement) ;
 - articulaire (par ponction de liquide) ;
 - cutané (par grattage de lésions ou biopsie) ou
 - sanguin (par hémoculture). (67)

1.2.2. Conditions et milieux de transport :

Le choix de l'écouvillon dépend de la méthode de diagnostic utilisée.

Pour la culture, il faut utiliser des écouvillons en dacron car les écouvillons en coton (hypochlorite...) et en alginate de calcium peuvent être toxiques pour le gonocoque. Pour les techniques de biologie moléculaire, des écouvillons spéciaux sont fournis avec le test : il ne faut pas en effet qu'ils contiennent de potentiels inhibiteurs à la réaction d'amplification. (111)

La fragilité du gonocoque impose un acheminement rapide au laboratoire et un ensemencement immédiat sur milieux préchauffés à 37°C. En effet, dans des conditions défavorables (variations de température, dessiccation...), le gonocoque présente une autolyse spontanée avec sécrétion d'autolysines, enzymes actives sur le peptidoglycane (celles-ci ne sont inactivées qu'à une température inférieure à -60°C).

L'utilisation d'un milieu de transport liquide ou gélosé est nécessaire pour l'acheminement : milieu de Stuart (glycérophosphate de sodium, chlorure de calcium et acide mercaptoacétique) ou milieu d'Amies (thioglycolate de sodium, tampon phosphate et sels de chlorure) utilisé dans les écouvillons Portagerm®. Ils permettent une survie du gonocoque pendant environ 24 heures, contrairement aux écouvillons secs en dacron où la survie est de 4 heures en moyenne (67).

Ces précautions, qui s'avèrent nécessaires lorsqu'une culture doit être réalisée, ne sont pas utiles pour les écouvillons destinés à la biologie moléculaire puisque celle-ci ne nécessite pas un germe viable pour l'amplification des acides nucléiques du gonocoque.

1.3. *Treponema pallidum* :

Les tréponèmes ne pouvant se multiplier en dehors de l'hôte humain, leur culture n'est pas possible, Le diagnostic de la syphilis repose donc sur des examens directs et indirects sérologiques.

Le diagnostic de la syphilis doit être évoqué devant toute ulcération ou érosion génitale, anale ou buccale chez un sujet en période d'activité sexuelle. Les examens doivent être pratiqués avant tout traitement antibiotique. (112)

- Pendant la phase primaire de syphilis, *T.pallidum* peut être mis en évidence après prélèvement au niveau des lésions : chancre, ganglions satellites. Le prélèvement d'une ulcération cutanéomuqueuse se fait par recueil de la sérosité présente au centre de la lésion pour la recherche de tréponèmes.
- En cas de suspicion de syphilis secondaire, la recherche se fait à partir des lésions de la peau, des lésions tissulaires ou du liquide céphalo-rachidien.
- En cas de suspicion de syphilis tertiaire, la recherche se fait en fonction de la localisation des gommages et/ou du liquide céphalo-rachidien, selon la symptomatologie.
- Devant une suspicion de syphilis congénitale, la recherche se fait à partir du sang du cordon ombilical, du placenta, des sécrétions nasales ou buccales et de la peau.

A noter que devant toute ulcération, le prélèvement se pratique avec des gants.

➤ **Autres :**

Le patient n'a pas besoin d'être à jeun, le prélèvement de sang se fait dans un tube sec (sans anticoagulant) pour la recherche des anticorps. (113)

1.4. *Mycoplasmes* :

1.4.1. Prélèvements :

1.4.1.1. Recueil du premier jet d'urine ;

1.4.1.2. Prélèvement urétral :

Le prélèvement urétral peut s'effectuer aussi bien chez l'homme que chez la femme. Il est réalisé au Laboratoire de biologie médicale par une personne habilitée à réaliser ce geste. Il est également conseillé de ne pas uriner pendant 2 à 4 heures avant le recueil.

1.4.1.3. Ecouvillonnage vaginal :

Ce prélèvement est plus performant qu'un premier jet d'urine ou qu'un prélèvement au niveau du col de l'utérus. La femme peut éventuellement effectuer un auto-prélèvement).

1.4.1.4. Prélèvement de l'endocol :

C'est un prélèvement endo-utérin qui permet de vérifier la présence de bactéries normalement présentes au niveau de la flore commensale vaginale et plus haut dans l'appareil génital féminin. Ce prélèvement est complémentaire du prélèvement vaginal, et il se réalise généralement en même temps.

1.4.1.5. Ecouvillonnage anal :

L'écouvillonnage anal est réalisé pour les homosexuels ou les patientes ayant des rapports anaux. Ce prélèvement peut être réalisé par le patient lui-même ou par un soignant. Il suffit de sortir l'écouvillon de son étui, de l'introduire dans le rectum comme un thermomètre, de le ressortir et de le replacer dans le tube prévu à cet effet une fois qu'il est coloré de selle. Il convient de bien se laver les mains avant et après le geste de noter le nom le prénom, la date et l'heure de prélèvement. Comme tout prélèvement, il est à transporter et à prendre en charge le plus rapidement possible.

1.4.1.6. Prélèvement du liquide endotrachéal ou gastrique :

C'est un mode de prélèvement qui peut être utilisé chez le nouveau-né, et considéré comme non invasif. Pour réaliser ce geste, une sonde est nécessaire (par exemple, une sonde d'intubation) ou un fibroscope. Les sécrétions produites par la muqueuse de la trachée sont alors récupérées par aspiration. Le prélèvement gastrique se pratique à l'aide d'une sonde gastrique qui va permettre d'aspirer le liquide gastrique dont quelques millilitres suffisent. A la naissance, le liquide gastrique correspond au liquide amniotique ; il faut alors réaliser le prélèvement rapidement à la naissance et ce, avant toute alimentation.

1.4.1.7. Autres :

Exceptionnellement, les mycoplasmes génitaux peuvent être recherchés dans un liquide céphalorachidien (LCR), du liquide de ponction, des biopsies, du liquide synovial, du sang pour hémoculture ou encore des prélèvements cutanéomuqueux. (53)

1.4.2. Conditions, Transport et conservations des prélèvements :

Les mycoplasmes étant très sensibles à la dessiccation, il convient donc d'utiliser un milieu adapté pour le transport. Le milieu saccharose-phosphate (2SP) enrichi à 5% de sérum de veau fœtal, sans antibiotique, ou le milieu UTM (milieu de transport universel) peuvent tous deux convenir au transport des échantillons des mycoplasmes. Ces milieux conviennent à la culture mais aussi à la technique de PCR. Pour le premier jet d'urine, il n'est pas nécessaire de disposer d'un milieu de transport, le prélèvement se conservant dans le flacon stérile sans

borate. La mise en culture doit être réalisée le plus rapidement possible, même si les échantillons peuvent être gardés pendant 48 heures au réfrigérateur entre +2°C et +8°C ou à -80°C au-delà de 48 heures.

2. Techniques de diagnostic :

2.1. *Chlamydia trachomatis* :

Le diagnostic des infections uro-génitales à *C. trachomatis* fait appel à deux types de méthodes : les méthodes de détection directe de la bactérie et indirectes (recherche des anticorps).

2.1.1. Diagnostic direct :

Le diagnostic direct repose sur la détection des chlamydiae dans les différents milieux accessibles à un prélèvement (urètre, endocol, urines).

Différentes techniques ont été développées : les techniques les plus anciennes sont : (22)

- la culture cellulaire (endocol, urètre) ;
- les méthodes par immunofluorescence directe IFD (endocol, urètre) ;
- Les techniques les plus récentes sont basées sur la détection du génome bactérien par biologie moléculaire :
 - ✓ Biologie moléculaire sans amplification « hybridation » ;
 - ✓ Biologie moléculaire avec amplification génique = TAAN « technique d'amplification des acides nucléiques » comme la technique PCR.

A. La Culture cellulaire :

Il s'agit de la technique de référence, les Chlamydiae étant des bactéries à développement intra-cellulaire, mais qui reste longue et peu sensible bien que très spécifique. (114)

La mise en culture est possible à partir d'un grand nombre de type de prélèvement (endocol, urètre...).

➤ La Technique :

Le prélèvement bactérien est mis en présence de Deux lignées cellulaires qui sont habituellement utilisées pour la culture de *Chlamydia trachomatis* (115) :

- les cellules Mc Coy ;
- les cellules HeLa 229

Ces 2 cellules que l'on centrifuge ensuite pour augmenter le contact (l'adhésion et la pénétration des Chlamydia) entre les bactéries et les cellules.

Ces cellules ont auparavant été traitées par un antifongique, le cycloheximide, qui bloque le métabolisme protéique mais préserve le métabolisme énergétique nécessaire au développement de la bactérie. Il est également nécessaire d'ajouter des antibiotiques (gentamicine ou amikacine) et des antifongiques (fungizone) dans le milieu de culture pour éviter tout contaminant. En effet, la culture est souvent pratiquée à partir de prélèvements pluri microbiens. (116)

Il faut noter également que certains prélèvements se révèlent inadéquats pour la culture comme les spermes, les urines et souvent les liquides de ponction. Cette technique n'est pas utilisée en routine pour le diagnostic de l'infection à *C. trachomatis*. (117)

➤ **Avantage :**

- la culture cellulaire a été longtemps considérée comme le « gold standard » en raison de sa grande spécificité (100 %). (22)

➤ **Inconvénient :**

- la culture cellulaire a été quelque peu abandonnée en raison d'une sensibilité variable qui peut être inférieure à 50%.

- elle n'a jamais été une technique de routine en raison du coût, de la non-standardisation et de l'équipement lourd.

- technique complexe, longue et non adaptée à des prélèvements acellulaires. (22)

- **Facteurs affectant le résultat de la culture cellulaire :** A toutes les étapes, on peut mettre en évidence des facteurs affectant le résultat des cultures. (115)

✓ Au niveau du prélèvement:

- qualité de l'écouvillon.
- milieu de transport.
- conditions de transport.
- conservation du prélèvement.

✓ Au niveau des modalités de la culture cellulaire :

- choix de la lignée.
- préparation des cellules.

✓ A d'autres niveaux:

- la quantité de prélèvementensemencée.
- la vitesse et température de centrifugation.
- la révélation des inclusions.

➤ **Intérêt de la culture :**

L'intérêt de la culture est le recueil des souches nécessaire à leur identification au niveau du sérovar et à l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques.

Pour *Chlamydia trachomatis*, la culture cellulaire reste la méthode de référence avec une spécificité de 100% mais une sensibilité extrêmement variable d'un laboratoire à l'autre en raison de l'impossibilité de standardiser toutes les étapes. La sensibilité dépend également du nombre de bactéries présentes dans l'échantillon et de leur état répliatif, fonction du stade de la maladie, aiguë ou chronique. Elle est dans les meilleurs cas de 80 à 90% mais elle peut descendre à 50% ou moins. (114)

B. Les tests de détection antigénique (les tests rapides) :

L'IFD permet la détection d'antigènes spécifiques du genre *Chlamydia* ou de l'espèce *Ct* sur frottis par des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine. (109)

C. Les tests de biologie moléculaire :

Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique trouvent une bonne indication pour le dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* car elles ont nettement améliorées la qualité des résultats en termes de sensibilité et de spécificité, ainsi que la recherche de la bactérie dans tous les prélèvements (sperme, urines, prélèvements vulvaire ou vaginal) en particulier ceux qui sont inadaptés à la culture cellulaire et doivent remplacer tous les autres techniques (culture cellulaire, tests antigéniques, hybridation moléculaire sans amplification) (108)

Cinq techniques sont commercialisées dont trois largement utilisées : PCR, LCR et TMA, Ces techniques diffèrent par leur principe ([PCR], [TMA]), leur cible d'hybridation (ADN plasmidique et/ou chromosomique, ARN ribosomique) et leur technicité (manuelle ou automatisée). (118)

✓ PCR (Polymérase Chain Réaction) :

La technique d'amplification génique de type Polymérase Chain Réaction (PCR) amplifie une séquence de l'ADN extra chromosomique (plasmide) spécifique de *Ct* présent chez 98% des souches à raison de 10 copies environ par bactérie. (119)

L'amplification en chaîne par polymérase, est une technique, automatisée, d'amplification d'un fragment particulier d'ADN, délimité par des amorces (courts fragments d'ADN capables de s'hybrider), et ce, en très grande quantité. De nos jours, la technique de PCR en temps réel est préférée car elle a une excellente sensibilité. (120)

En pratique, chez l'homme il est recommandé de réaliser ce test d'amplification génique sur le premier jet d'urine (car non invasif par rapport au prélèvement endo-urétral), Chez la femme, l'auto-prélèvement vaginal, peu invasif et plus sensible que le premier jet d'urine, est privilégié. (121)

- **Avantage :**

- l'avantage de la PCR est sa rapidité et sa capacité de produire des résultats quantitatifs. (119)

- La PCR a une excellente spécificité (> 99,5) et sensibilité (86 et 96%), ce qui l'autorise, à la différence d'autres méthodes (excepté la culture), à être utilisée dans les échantillons pluri-microbiens (rectum, vagin, pharynx) et pauci-microbiens. (108)

- les techniques d'amplification génique, pallient les insuffisances de la culture en cas de mauvais transport, d'antibiothérapie ou de prélèvements cytotoxiques (urines, liquides de ponction etc.). Elles sont aujourd'hui considérées comme des outils de diagnostic de routine. (109)

- **Inconvénients :**

- le coût élevé de ces techniques. (22)

Un résultat négatif par amplification génique n'exclut pas un diagnostic positif surtout si l'examen a été pratiqué chez un patient symptomatique et à haut risque d'infection. Les résultats dépendent de l'absence d'inhibiteurs et de la présence de la cible moléculaire étudiée (plasmide), L'exemple type est l'apparition de souches mutantes (le variant suédois en 2008) non détectables par certaines PCR «mono-cibles», ce qui a incité au développement de PCR multicibles qui apportèrent un réel avantage pour la recherche de *Ct*. (108)

2.1.2. Diagnostic indirect :

A. Sérologie :

Le sérodiagnostic (recherche d'Ac anti *Ct*) n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence de la bactérie, notamment en raison de :

- la persistance des anticorps des mois voire des années après l'infection. Cela rend difficile la distinction entre cicatrice sérologique et réelle infection en évolution.

- les communautés antigéniques existant entre les trois espèces rencontrées chez l'homme rendant difficile l'identification de l'espèce en cause.

Dans les infections génitales basses, ainsi que le trachome le sérodiagnostic n'a pas d'intérêt, car l'infection reste superficielle, le taux d'anticorps est faible voire indétectable. (103)

En revanche, il peut être utile dans les infections profondes lorsqu'il n'est pas possible d'accéder au site infectieux pour obtenir un échantillon pour la PCR, étant donnée la difficulté d'accéder au site infectieux chez l'homme comme chez la femme. (103)

➤ **Indications :**

- ✓ Chez l'homme et la femme, en cas de suspicion d'infections hautes, de suspicion de lymphogranulomatose vénérienne (ulcération génitale, rectite), d'un bilan d'hypofertilité du couple, du diagnostic d'une arthrite réactionnelle ou d'un syndrome de Fiessinger-LeroyReiter.
- ✓ Chez le nouveau-né ou le nourrisson, en cas de suspicion de pneumopathie atypique. (103)

La sérologie en fonction du contexte clinique est présentée dans le tableau (3) suivant :

| CONTEXTE CLINIQUE | | SERODIAGNOSTIC |
|------------------------------------|---|--|
| dépistage | | inutile |
| infection génitale basse | F | utile seulement pour évaluer l'extension |
| | H | inutile |
| infection génitale haute | F | IgG + IgA |
| | H | IgG + IgA |
| infection conjonctivale inférieure | | inutile |
| arthrite réactionnelle | | IgG + IgA |
| LGV | | IgG |
| pneumopathie du nouveau-né | | IgM |

Tableau 3 : Sérodiagnostic en fonction du contexte clinique (122).

2.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

Seul le diagnostic direct du gonocoque (principalement par culture ou biologie moléculaire) est réalisé en laboratoire. En effet, les infections génitales basses ne génèrent pas une production suffisante d'anticorps pour le développement d'un test sérologique sensible et spécifique. (111)

2.2.1. Diagnostic Direct :

Il existe deux principales méthodes directes pour dépister la gonorrhée dans les échantillons recueillis : les cultures et les TAAN (tests d'amplification des acides nucléiques).

2.2.1.1. La Culture :

La culture reste la méthode de référence. Elle permet l'isolement de la souche de gonocoque et la réalisation d'un antibiogramme.

On peut utiliser les cultures pour tester les échantillons prélevés dans l'urètre, le vagin, le col de l'utérus, le rectum et la gorge. (67)

➤ Examen direct :

Pour toute recherche de gonocoque réalisée en culture, un examen direct au microscope est effectué à partir du prélèvement et après coloration de Gram. La sensibilité de l'examen direct d'un prélèvement endocervical est de 30 à 65 % pour les cervicites. Elle atteint plus de 95 % dans le prélèvement urétral de l'homme infecté. (123)

Les *Neisseria* sont des cocci à Gram négatif en diplocoques avec fréquemment un aspect caractéristique en « grains de café », mais ils peuvent aussi se présenter en tétrades.

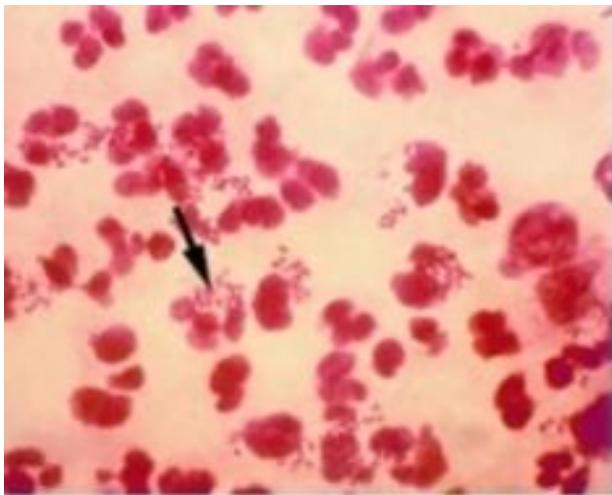


Figure 18 : Examen direct d'un écoulement purulent dû à *Neisseria gonorrhoeae* (D'après [124])

➤ Milieux de culture et conditions d'incubation :

Etant donné la fragilité du gonocoque, le conditionnement doit être rapide (germe très fragile) et la culture nécessite des milieux riches. Deux géloses complémentaires sont systématiquement ensemencées : un milieu riche non sélectif et un milieu riche sélectif. (111)

- ✓ Le milieu riche non sélectif est une gélose chocolat au sang cuit, additionnée d'un supplément vitaminique. Ce milieu, composée d'une base nutritive enrichie en facteurs X (hémine) et V (NAD ou Nicotinamide Adénine Dinucléotide) apportés par l'hémoglobine et le PolyViteX (ou IsoVitaleX), prévient la toxicité des acides gras et métaux lourds contenus dans les géloses et répond aux exigences de certaines souches de gonocoque (67). On parle de milieu non sélectif puisque, ne contenant aucun antibiotique, il permet la croissance de toutes les souches bactériennes.
- ✓ Le milieu riche sélectif ou milieu de Martin Lewis est le même milieu que celui décrit précédemment mais supplémenté en divers antibiotiques et antifongiques. Ces antimicrobiens permettent d'inhiber respectivement les bactéries Gram positif, les bacilles Gram négatif et les champignons, et ainsi d'isoler plus facilement la souche de gonocoque. (67)

Après l'ensemencement, ces différents milieux de culture sont incubés dans une atmosphère enrichie en CO₂ (à 5 %), à une température de 35 à 37°C, pendant 24 à 48 h.

L'observation des colonies est un élément important de l'identification. *Neisseria gonorrhoeae* présente en 18 à 24 heures des colonies grisâtres à bord régulier de 0,5 à 1 mm de diamètre (figure 19). Ces colonies peuvent continuer de s'accroître pendant un à deux jours. (111)



Figure 19 : Culture de *Neisseria gonorrhoeae* sur milieu chocolat IsoVitaleX.

➤ **Identification de l'espèce :**

Après observation des milieux de culture, une coloration de Gram est réalisée sur les colonies suspectes. Les réactions d'oxydase et de catalase sont effectuées ainsi que des tests complémentaires pour identifier la bactérie.

✓ Coloration de Gram, réactions d'oxydase et de catalase :

A la coloration de Gram (figure 20), le gonocoque apparaît sous forme de diplocoques Gram négatif, comme toutes les espèces du genre *Neisseria* (à l'exception de *N. elongata* qui apparaît sous forme de petits bacilles).

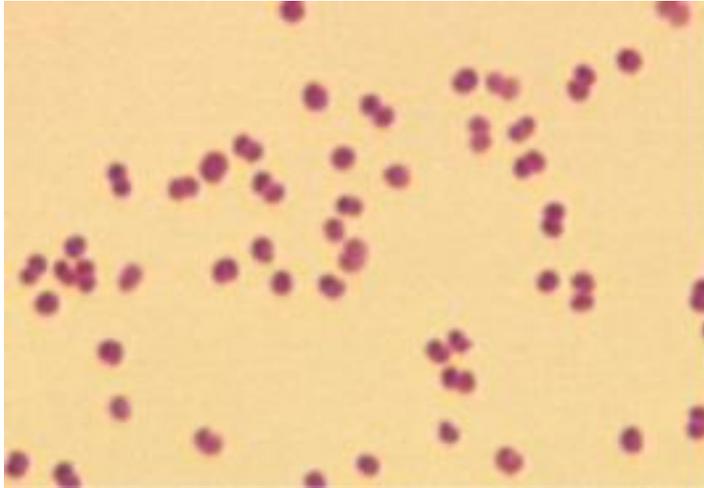


Figure 20 : Coloration de Gram d'une colonie de *Neisseria gonorrhoeae* (objectif x100).

Les réactions d'oxydase et de catalase sont réalisées : les *Neisseria* sont des bactéries oxydase et catalase positives (à l'exception de *N. elongata* qui est catalase négative).

L'isolement d'un **diplocoque Gram négatif oxydase et catalase positives** sur un milieu sélectif ensemencé à partir d'un prélèvement uro-génital présume fortement d'une gonococcie. L'affirmation du diagnostic nécessite cependant une confirmation, le plus souvent biochimique et enzymatique. (111)

- ✓ La culture permet également de faire un antibiogramme et de rechercher la production de β -lactamase :

Un antibiogramme devrait être réalisé sur toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées au laboratoire.

L'antibiogramme devrait être réalisé à partir d'une souche pure obtenue d'une sous-culture sur gélose chocolat incubée de 20 à 24 heures.

Le milieu recommandé pour effectuer l'épreuve de sensibilité est le milieu base GC supplémenté à 1 % (125)

2.2.1.2. Biologie moléculaire :

Les tests de biologie moléculaire, utilisés pour la recherche de *Neisseria gonorrhoeae*, comprennent des tests par amplification d'acides nucléiques, de plus en plus répandus dans les laboratoires, et des tests sans amplification par hybridation moléculaire, peu utilisés. (44)

On peut utiliser les TAAN pour tester les échantillons d'urine et les frottis du vagin, du col de l'utérus et de l'urètre. Les TAAN permettent de détecter l'infection dans les 48 heures suivant une exposition possible à la gonorrhée. (126)

Comme dans le cas de Chlamydia, la PCR est la technique la plus utilisée, elle est Très performante, très sensible et très spécifique.

2.2.2. Diagnostic indirect :

➤ **Sérologie :**

Chez les sujets infectés il existe des anticorps dirigés contre les protéines de surface. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par diverses épreuves sérologiques. Mais aucune d'entre elles (IFI, ELISA) n'est sensible ni spécifique en cas d'infections localisées. Elles sont franchement positives en cas de gonococcie compliquée (disséminée, inflammation pelvienne...). (111)

2.3. *Treponema pallidum* :

Le diagnostic de la syphilis doit être évoqué devant toute ulcération ou érosion génitale, Anale ou buccale chez un sujet en période d'activité sexuelle. Les examens doivent être Pratiqués avant tout traitement antibiotique. (112)

2.3.1. Diagnostic direct :

Il permet la mise en évidence de la bactérie elle-même. Les tréponèmes ne pouvant se multiplier en dehors de l'hôte humain, leur culture n'est pas possible. L'identification directe se fait grâce au microscope à fond noir à partir de prélèvements de chancres ou de lésions syphilitiques secondaires (127), Les autres tests (immunofluorescence directe, PCR, culture après inoculation chez le lapin, coloration argentique sur biopsie) ne sont pas de pratique courante. (128)

Les tests sérologiques sont plus largement utilisés (diagnostic indirect).

➤ **Le microscope à fond noir :**

C'est une recherche à l'état frais, entre lame et lamelle. Les tréponèmes apparaissent mobiles, à spires régulières réfringentes, très contrastées sur le fond noir.

Cette technique reste un examen subjectif, opérateur dépendant, présentant de faux positifs et négatifs et n'est pas recommandé en pratique courante. (127)



Figure 21 : *Treponema pallidum* vu sous microscope à fond noir.

2.3.2. Diagnostic indirect :

Le diagnostic indirect repose sur la mise en évidence des anticorps induits par l'infection et retrouvés dans le sérum (éventuellement dans le LCR). (129)

Il existe de très nombreuses méthodes qui se divisent en deux grands groupes suivant L'origine de l'antigène utilisé, on distingue (129) :

- ✓ Les réactions à antigène non tréponémique (TNT);
- ✓ Les réactions à antigène tréponémique, spécifiques de la syphilis (TT).

2.3.2.1. Les réactions à antigène non tréponémique (TNT) :

Comprenant le VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory test), le TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) ou le RPR (Rapid Plasma Reagin test). Le VDRL est le plus utilisé en pratique courante. (130)

Ils utilisent un antigène sous forme de complexe contenant une cardiolipine (appartenant à la famille des réagines). Il s'agit de tests non automatisés mais peu coûteux, qui détectent un ensemble d'IgG et d'IgM. Ils se positivent 10 à 15 jours après le début du chancre (131). Ils

restent cependant non spécifiques et peuvent se positiver dans de nombreuses situations (pathologies auto-immunes, grossesses...).

Ce sont des techniques quantitatives et sont des bons marqueurs de suivi de l'efficacité thérapeutique et d'un traitement bien conduit et atteignent un « pic » 1 à 2 ans après le début de l'infection en l'absence de traitement car ils se négativent sous traitement même tardif (130)

➤ **VDRL (Venereal Disease Reagent Laboratory) :**

- ✓ **Principe:** réaction d'agglutination passive. L'antigène utilisé est d'origine cardiolipidique : une suspension de microcristaux de cholestérol sur lesquels sont adsorbées des molécules de cardiolipide. Les substances de type cardiolipidique sont retrouvées au niveau de nombreux organes animaux et sont classiquement des constituants de *T. pallidum*.

Ce cardiolipide, provoque, lorsqu'il est associé à des protéines de Tréponèmes, la formation d'anticorps appelé réagins. (130)

En cas de dépistage positif, un titrage est effectué par dilution du sérum de raison 2.

- ✓ **Cinétique des anticorps :** classiquement, le VDRL se positive 10 jours ou plus après la formation du chancre, et c'est la première technique à se négativer après traitement. Des réactions faussement positives peuvent apparaître chez des personnes ayant des anticorps anti-phospholipides ou dans différents syndromes inflammatoires. C'est un bon marqueur de suivi de l'efficacité thérapeutique. (130)

2.3.2.2. Les réactions à antigène tréponémique (TT):

La plupart de ces tests se composent d'antigènes tréponémiques recombinants et détectent à la fois les IgG et IgM dirigés contre ces antigènes. Ils sont plus spécifiques et ils se positivent entre la première et la deuxième semaine du chancre. Leur taux plus ou moins élevé n'a pas de rapport avec l'activité de la maladie, celui-ci restant d'ailleurs souvent positif après traitement (130), donc ne permettent pas de distinguer une syphilis active d'une syphilis guérie.

Ils comportent des tests : (130)

- ✓ Manuels, utilisant des techniques d'agglutination (TPHA pour *Treponema pallidum* Hemagglutination Assay, TPPA pour *Treponema pallidum* Particle Agglutination test) et de fluorescence (FTA pour Fluorescent Treponemal Antibody).
Le TPHA est le plus utilisé en pratique courante.
- ✓ Automatiques, immuno-enzymatiques (test ELISA pour Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ou apparentés comme l'EIA pour Enzyme ImmunoAssays).

➤ **TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination Assay) :**

- ✓ **Principe** : réaction d'hémagglutination passive. Elle consiste à mettre en présence le sérum du patient avec des hématies sensibilisées avec un antigène extrait à partir de *T. pallidum*. Le résultat peut être obtenu en 1 à 3 heures et ne nécessite aucun équipement particulier. Ce n'est pas un bon marqueur de l'évolutivité de la maladie, ni de la réponse au traitement car il varie de façon importante d'un examen à l'autre pour un même patient, seul le TPHA qualitatif est donc intéressant par sa positivité ou sa négativité. (130)
- ✓ **Cinétique des anticorps** : le TPHA se positive entre la 3ème et la 4ème semaine après le début de l'infection c'est-à-dire environ 1 semaine après l'apparition du chancre. Il reste le plus souvent positif chez un malade guéri. (130)

➤ **Le test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :**

C'est un test immuno-enzymatique, permet aussi la mise en évidence des anticorps IgG et IgM. Ces tests automatisables sont particulièrement adaptés au dépistage qualitatif de grandes quantités d'échantillons.

En cas de positivité, une confirmation reste nécessaire (VDRL ou autre test tréponémique).
(130)

| Techniques | Avantages | Inconvénients |
|-------------------|--|---|
| VDRL | <ul style="list-style-type: none"> • Réaction simple, rapide et peu onéreux. | <ul style="list-style-type: none"> • Présence de faux négatives et de faux positives (infections, inflammation..). |
| TPHA | <ul style="list-style-type: none"> • Réalisation simple et lecture aisée. • Test peu onéreux, adaptable a de grandes comme a de petites séries. | <ul style="list-style-type: none"> • Présence de faux négative en excès d'anticorps. • Rare faux positive notamment chez la femme enceinte ou lors des maladies auto-immunes. |
| ELISA | <ul style="list-style-type: none"> • Réalisation simple et rapide. • Application a de grandes séries. • Automatisables. • Lecture objective. | <ul style="list-style-type: none"> • Coût élevé. |

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des différentes techniques de diagnostic de la Syphilis.

➤ **Interprétation des sérologies :**

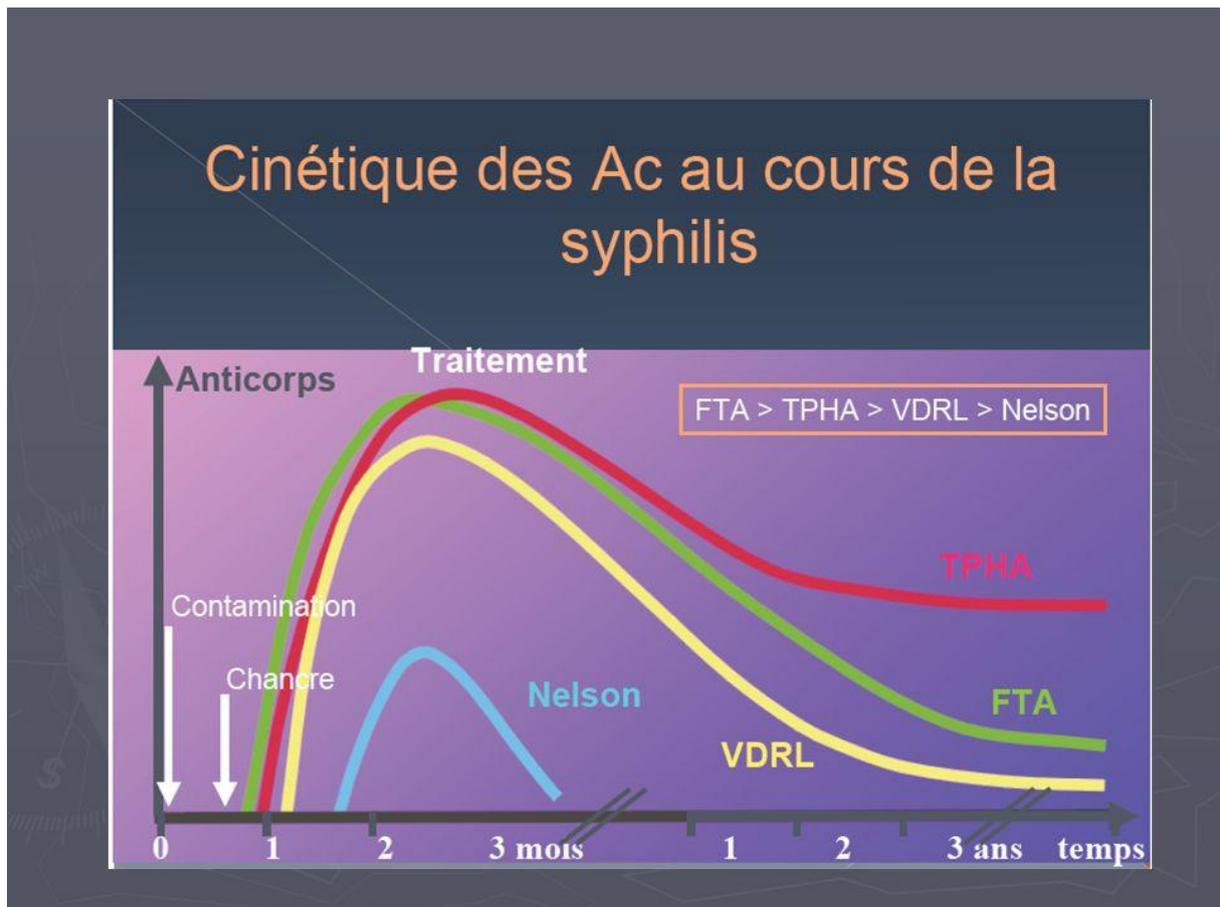


Figure 22 : Cinétique des Ac au cours de la Syphilis.

L'interprétation des sérologies de la syphilis doit toujours se faire en tenant compte de l'examen clinique et des sérologies antérieures, si elles existent, Le TPHA reste, le plus souvent, à des taux élevés (d'où l'absence d'intérêt de ce test dans la surveillance d'une syphilis traitée). Les titres du VDRL diminuent plus rapidement, le plus souvent sans se négativer. (132)

A la naissance, l'enfant présente un profil sérologique similaire à celui de la mère, compte tenu du passage des anticorps de type IgG. Il sera donc important de suivre l'évolution du taux de ces anticorps et de mettre en œuvre des techniques de dépistage/titrage des IgM spécifiques du nouveau-né mais n'apparaissant pas avant un certain délai. (133)

| | TPHA + | TPHA - |
|---------------|---|--|
| VDRL + | <ul style="list-style-type: none"> • Syphilis active après le 15^{ème} jour du chancre • Tréponématose endémique active • tréponématose (syphilitique ou endémique) récemment guérie | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de tréponématose (faux positif) : -Infections bactériennes, virales ou parasitaires -Maladies immunologiques -grossesse |
| VDRL - | <ul style="list-style-type: none"> • Syphilis précoce active (chancre à J10 –J15) • Tréponématose (syphilitique ou endémique) récemment guérie • Syphilis tertiaire non traitée après plusieurs années d'évolution | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de tréponématose • Syphilis récente (incubation <1 mois) • Syphilis traitée précocement et guéri |

Tableau 5 : Interprétations possibles du TPHA-VDRL. Source : N. Dupin [132].

2.4. Mycoplasmes :

Dans le cas des mycoplasmes génitaux, l'utilisation des méthodes sérologiques qui ciblent les immunoglobulines G (IgG) ou les immunoglobulines M (IgM) produites par le patient, ne présente aucun d'intérêt. Les anticorps anti *MH* et anti *UU* sont mesurables mais apportent une faible sensibilité pour les localisations superficielles, c'est pourquoi cette méthode n'est pas retenue pour le diagnostic. (134)

2.4.1. Diagnostic direct :

Pour détecter les mycoplasmes génitaux, il reste à mettre en évidence la bactérie ou l'un de ses constituants.

L'isolement des mycoplasmes est différent en fonction de l'espèce : *UU* et *MH* seront recherchés par culture, sur des milieux différents, tandis que *MG* sera recherché généralement par PCR.

2.4.1.1. La Culture cellulaire :

L'utilisation de cellules Vero, lignée cellulaire utilisée pour la culture, a permis de mieux comprendre comment isoler les mycoplasmes, leur association clinique ou encore les mécanismes de résistances aux antibiotiques. (134)

Voyons comment cultiver *MH* et *UU* :

➤ La Culture :

Pour cultiver les mycoplasmes, des milieux de cultures adaptés aux mycoplasmes sont essentiels car les milieux classiques pour hémocultures contiennent des anticoagulants qui ont un effet inhibiteur sur *les mycoplasmes* (134). Il est possible de rendre sélectif le milieu de culture en ajoutant des bêtalactamines.

- ✓ *Mycoplasma hominis* (*MH*) se cultive sur le milieu de Hayflick modifié, contenant 20% de sérum de poulain ou le milieu SP-4, renfermant du sérum de veau fœtal. Les milieux liquides à pH 7,0 - 7,2 incluent de l'arginine et du rouge de phénol. *MH* dégrade l'arginine et produit de l'ammoniac (Tableau 6) (135)

Ce mycoplasme peut occasionnellement croître sur les milieux utilisés pour *Ureaplasma spp*, mais également sur des géloses au sang ou encore sur des géloses chocolat, et donnera de toutes petites colonies

- ✓ *Ureaplasma spp*. croît sur le milieu de Shepard à pH 6,0 qui renferme de l'urée. *Ureaplasma* possède une uréase qui permet d'hydrolyser l'urée (Tableau 6). (135)
- ✓ *Mycoplasma genitalium* (*MG*) n'est pas facilement cultivable. En effet, deux à trois semaines seront nécessaires avant de voir apparaître des colonies. Sa culture est longue et fastidieuse. Pour cultiver *MG*, un milieu acellulaire complexe, enrichi en sérum (milieu SP4, Hayflick modifié sous CO₂ à 37°C) est requis. La culture ne sera donc pas utilisée en pratique courante pour diagnostiquer une infection à *MG*.

| ////////// | Propriétés biochimiques | | |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
| Espèces | Fermente le glucose | Hydrolyse l'arginine | Hydrolyse l'urée |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | + | - | - |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | - | + | - |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | - | - | + |

Tableau 6 : Propriétés biochimiques des mycoplasmes génitaux d'après (136)

Après avoir vu comment cultiver ces micro-organismes, voyons cette fois comment détecter leur présence dans les milieux de cultures.

➤ **Aspect des colonies après la culture :**

Sur milieu gélosé, l'apparition des colonies de *MH* doit être recherché à la loupe binoculaire au bout de 2 à 4 jours. Elles prennent la forme caractéristique d'œufs sur le plat (Figure 23). Une alcalinisation du milieu aura lieu par dégradation de l'arginine. (135)

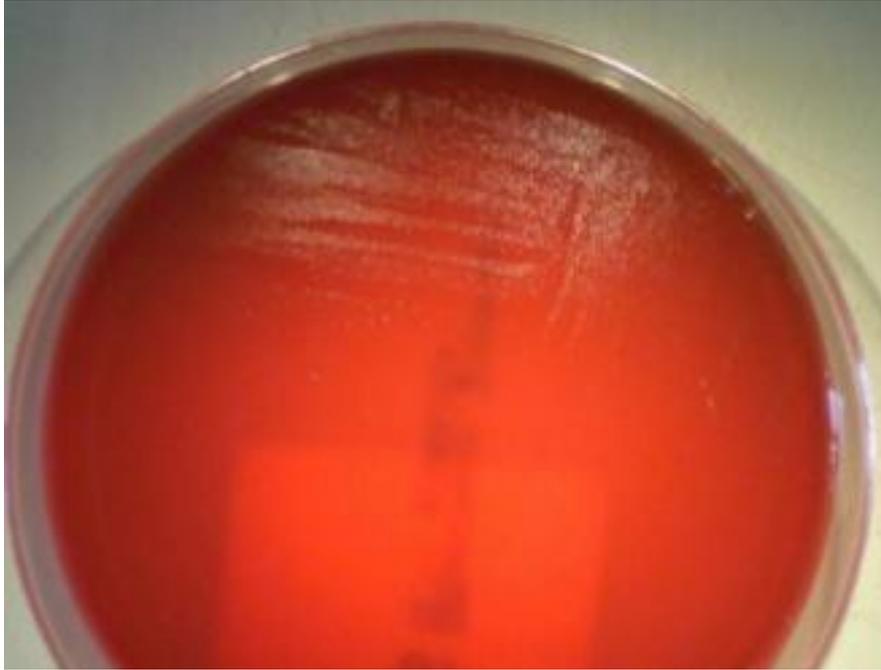


Figure 23 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose au sang d'après (137).



Figure 24 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose chocolat d'après (137).



Figure 25 : Observation de colonie de *Mycoplasma hominis* à la loupe binoculaire G x 200 d'après (137).

Les colonies d'*UU* peuvent être observées dès 48 heures d'incubation, apparaissant irrégulières en forme d'oursins, très petites, et brunes (Figure 26) en présence de sulfate de manganèse ou de chlorure de calcium dans le milieu. (135)

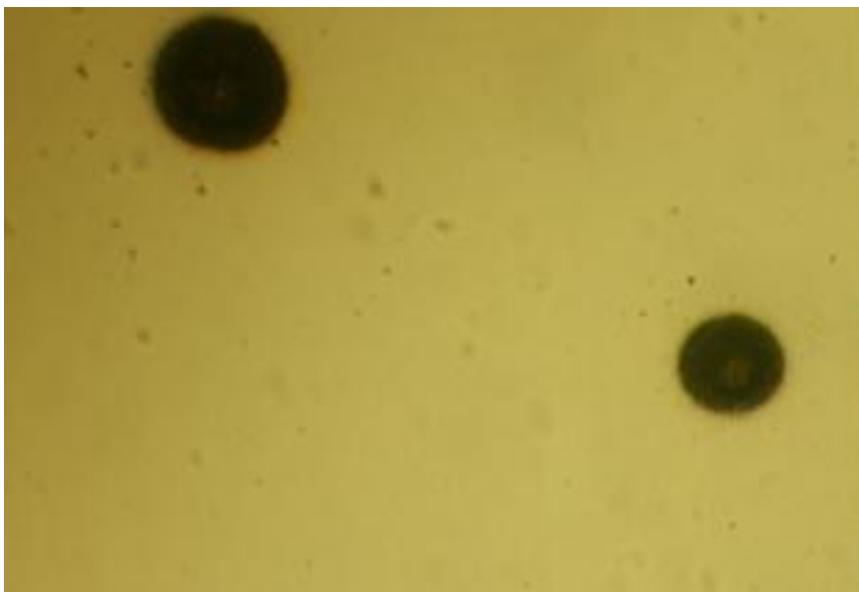


Figure 26 : Observation d'une colonie d'*Ureaplasma urealyticum* à la loupe binoculaire G x 200 d'après (137).

➤ **La détection par des Kit Duo :**

Il est possible de réaliser la croissance en milieu liquide avec le kit test Mycoplasma Duo, comme le montre la figure 27 ci-dessous.

Après 24 heures d'incubation, l'interprétation des résultats est possible. Un virage de coloration du jaune au rouge dans les deux puits signifie que le microorganisme est présent à un seuil supérieur à 10⁴ UCC/ml. Si le virage de coloration n'a pas lieu, la bactérie n'est pas présente dans le puits. Un virage de coloration dans le puits supérieur seulement, signe la présence du micro-organisme à faible taux. Pour les deux derniers cas, il est possible de laisser incuber le dispositif pendant 24 heures supplémentaires.



Figure 27 : Détection de *Mycoplasma hominis* et d'*Ureaplasma urealyticum* en milieu liquide. D'après (137)

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France

Légende : U= *Ureaplasma urealyticum* et H= *Mycoplasma hominis*.

- ✓ Le kit de gauche est positif pour MH et négatif pour UU.
- ✓ Le kit en haut à droite est positif pour MH et UU.
- ✓ Le kit en bas à droite est positif pour UU et négatif pour MH.

Après avoir vu les différentes façons de cultiver *MH* et *UU*, puis l'observation de leurs cultures, voyons comment détecter *MG*.

2.4.1.2. La PCR :

Dans le cas de la PCR, pour *MG*, la technique cible l'ARN 16S ou le gène de l'adhésine majeure, *MgPa*, de la bactérie. (138)

Il est possible de réaliser une PCR à partir d'un prélèvement du premier jet d'urine, cervical ou urétral... (135)

Une PCR qualitative est suffisante pour diagnostiquer une infection à *MG*. De faux négatifs sont possibles, mais les faux positifs sont rares. Il est cependant difficile d'évaluer la spécificité et la sensibilité de cette méthode par rapport à la culture. Il est également possible de détecter *Ureaplasma spp.* et *MH* par PCR.

Sachant les moyens diagnostiques disponibles pour détecter la présence des mycoplasmes, voyons maintenant comment interpréter ces résultats.

2.4.1.3. Interprétation :

L'interprétation des résultats des cultures pour *UU* et *MH* et de la PCR pour *MG* varie en fonction du lieu de prélèvement (Tableau 7).

Pour les prélèvements normalement stériles, réalisés par exemple au niveau de l'appareil génital supérieur, la simple mise en évidence d'*Ureaplasma spp.*, de *MH* ou *MG* suffit pour confirmer l'infection. Pour les prélèvements en contact avec une flore commensale (urines, prélèvements cervico-vaginaux et urétraux...) il convient de se fonder sur une évaluation quantitative sauf pour *MG* où la positivité d'un test par PCR oblige à prendre en charge le patient selon le contexte clinique.

| | <i>Ureaplasma spp.</i> | <i>Mycoplasma hominis</i> | <i>Mycoplasma genitalium</i> |
|---|---|---|------------------------------|
| Prélèvements normalement stérile | Si présence => infection | | |
| Chez l'homme : ✓ Prélèvement urétral ✓ 1 ^{er} jet urine | Pouvoir pathogène si : ✓ ≥ 104 UCC/ml ✓ ≥ 103 UCC/ml | Absence de pouvoir pathogène chez l'homme | Si présence => infection |
| Chez la femme | Difficile à interpréter | Si ≥ 104 UCC/ml vaginose bactérienne | Si présence => infection |
| Chez le nouveau né | Peut-être dû à une simple contamination, si ≥ 104 UCC/ml □ confrontation au tableau clinique | | |

Tableau 7 : Interprétation des résultats en fonction du mycoplasme.

3. Stratégie de diagnostic :

3.1. *Chlamydia trachomatis* :

Le diagnostic biologique des infections à *Chlamydia trachomatis* repose sur le diagnostic direct qui est assuré par la culture cellulaire et la détection du génome bactérien par biologie moléculaire (PCR). (22)

La culture cellulaire reste la méthode de référence avec une spécificité de 100% mais qui reste longue et peu sensible et difficile à réaliser, dû à ces difficultés, les biologistes privilégient l'utilisation du PCR. (114)

- ✓ **Chez la femme enceinte** la technique de PCR se réalise à partir du prélèvement vaginal ;

Si absence d'ADN de *Chlamydia trachomatis*. Absence d'infection basse.

Si suspicion d'infection haute, une sérologie avec recherche d'IgA et d'IgG est recommandée. (121)

- ✓ **Chez le nouveau-né** le diagnostic est effectué par une recherche d'inclusions cytoplasmiques sur des cellules prélevées par frottis conjonctival, en cas de pneumonie, Le diagnostic est confirmé par la recherche des *Chlamydia* dans les prélèvements pharyngés (culture cellulaire). (139)

3.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

Le diagnostic biologique des infections à *Neisseria gonorrhoeae* reposent essentiellement sur la mise en évidence des gonocoques au niveau des prélèvements, Il existe deux principales méthodes directes pour dépister la gonorrhée dans les échantillons recueillis : les cultures et les TAAN (tests d'amplification des acides nucléiques) principalement la PCR. (111)

- **La culture** : elle est la méthode de référence, elle permet l'isolement de la souche de gonocoque et la réalisation d'un antibiogramme. (67)

Etant donné la fragilité du gonocoque, le conditionnement doit être rapide (germe très fragile) et la culture nécessite des milieux riches.

- ✓ **Chez la femme enceinte** : le prélèvement se fait préférentiellement par écouvillonnage endocervical_puisque le gonocoque présente un tropisme préférentiel pour l'endocol, d'autres prélèvements peuvent être utilisés pour la culture des gonocoques comme l'urètre, le vagin et le col de l'utérus. (110)

- ✓ **Chez le nouveau né** : comme les *Chlamydia*, la *Neisseria gonorrhoeae* est responsable de conjonctivite, donc la recherche des gonocoques peut se réaliser par culture à partir des prélèvements oculaires qui sont réalisés par grattage de la conjonctive.

- **La PCR** :

Pour la PCR, les urines du premier jet, recueillies chez l'homme ou chez la femme, peuvent être utilisées pour le diagnostic, d'autres prélèvements peuvent être utilisés comme le prélèvement vaginal. (111)

3.3. *Treponema pallidum* :

Le diagnostic de la syphilis doit être évoqué devant toute ulcération ou érosion génitale, Anale ou buccale chez un sujet en période d'activité sexuelle. Les examens doivent être Pratiqués avant tout traitement antibiotique. (112)

Les tréponèmes ne pouvant se multiplier en dehors de l'hôte humain, leur culture n'est pas possible, Le diagnostic de la syphilis repose donc sur des examens directs et indirects sérologiques, Les tests sérologiques sont plus largement utilisés (diagnostic indirect). (140)

➤ **Le diagnostic sérologique :**

En pratique, les recommandations européennes prévoient trois options pour le dépistage de la syphilis (127) :

- Réalisation d'un TT
- Réalisation d'un TNT si possible quantitatif
- Réalisation des deux tests.

Si un des prélèvements revient positif, il est nécessaire de réaliser un test de confirmation qui comprendra de préférence un second TT (différent du premier) associé à un TNT quantitatif s'il n'a pas déjà été réalisé.

Les recommandations 2016 de la Société Française de Dermatologie proposent la réalisation d'un TT si possible qualitatif automatisé et en cas de positivité, confirmation par la réalisation d'un TNT quantitatif sur le même échantillon sanguin (142). Cet algorithme diagnostique a été validé par la HAS (Haute Autorité de santé) dans son communiqué de mai 2015 (141).

- ✓ **Algorithme pour le diagnostic de la syphilis selon la pratique habituelle en France : (figure 28)**

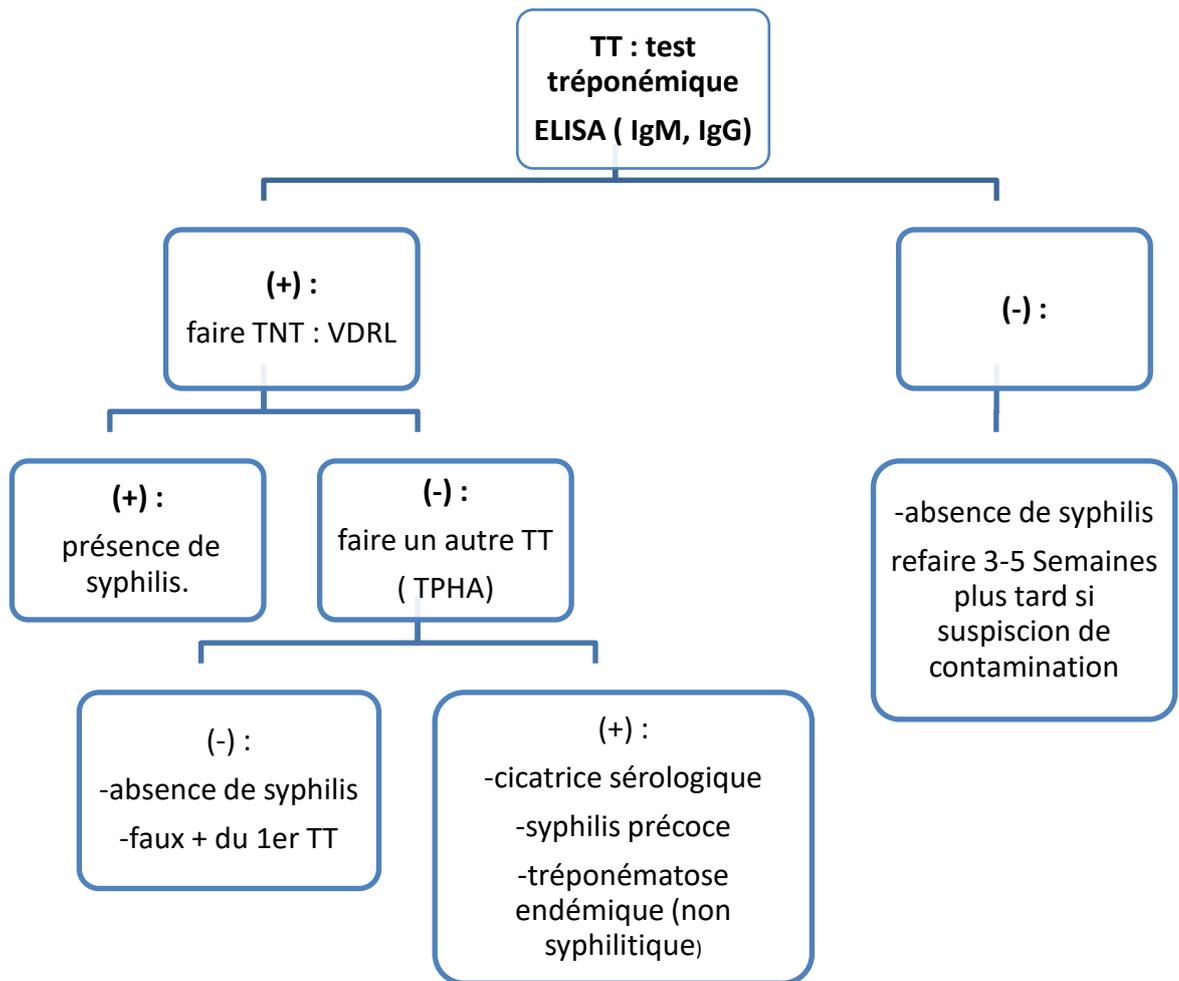


Figure 28 : Algorithme pour le diagnostic de la syphilis.

3.4. *Mycoplasmes* :

Pour détecter les mycoplasmes génitaux, il reste à mettre en évidence la bactérie ou l'un de ses constituants.

L'isolement des mycoplasmes est différent en fonction de l'espèce : *UU* et *MH* seront recherchés par culture, sur des milieux différents, tandis que *MG* sera recherché généralement par PCR.

➤ **La culture :**

La culture est relativement simple pour *UU* et *MH*, pour *MG*, elle est exceptionnelle et non réalisable en pratiques courante. (142)

➤ **La PCR :**

MG ne peut être détecté que par amplification génique.

Quelques techniques de typage moléculaire ont été publiées pour les mycoplasmes urogénitaux, mais sont, à ce jour, réservées au domaine de la recherche. (142)

V. Traitement :

1. *Chlamydia trachomatis* :

Le traitement recommandé pour les formes asymptomatiques comme pour les urétrites ou cervicites est :

- Soit 1g d'azithromycine per os en une seule fois ;
- Soit 200 mg de doxycycline par jour en deux fois pendant 7 jours. (143)

Les deux ont en théorie une efficacité comparable (158), l'azithromycine en dose unique, de par sa grande pénétration tissulaire, ses taux sériques bas et sa longue demi-vie, constitue l'antibiotique de choix en générant moins d'effets indésirables que la doxycycline et en assurant une meilleure observance. (143)

Les alternatives thérapeutiques reposent sur l'érythromycine base (500 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours) ou (250mg 4fois/jour pendant 14 jours), l'éthylsuccinate d'érythromycine (800 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours) ou (400mg 4 fois/jour pendant 14j), l'ofloxacin (300 mg, 2 fois/jour pendant 7 jours) ou mieux, la lévofloxacin (500 mg, 1 fois/jour pendant 7 jours). (144)

➤ Chez l'adulte et la femme enceinte :

Les cyclines n'étant pas indiquées chez la femme enceinte, le traitement de première intention se compose d'azithromycine_1g en dose unique et en seconde intention d'amoxicilline 500 mg trois fois par jour pendant 7 jours voire d'érythromycine 500 mg quatre fois par jour pendant 7 jours. (145)

L'érythromycine a plus d'effets secondaires qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement, l'amoxicilline ou l'azithromycine sont une alternative pour le traitement de l'infection à CT chez les femmes enceintes. Ils ont une grande efficacité et peu d'effets indésirables.

La Doxycycline et l'ofloxacin sont contre-indiquées chez la femme enceinte. (146)

L'érythromycine sous forme d'estolate est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de son hépatotoxicité et, par conséquent, seules l'érythromycine base ou l'éthylsuccinate d'érythromycine seront employés.

Les partenaires sexuels (sur les 60 jours précédents le diagnostic) des personnes infectées doivent être identifiés, examinés par un médecin et traités (azithromycine dose unique ou doxycycline 7 jours). Il est recommandé de ne pas avoir de rapports sexuels durant les sept jours suivant le début du traitement (soit jusqu'à la fin du traitement par doxycycline ou une semaine après la prise d'azithromycine) pour diminuer le risque de transmission et éviter les réinfections. (143)

La LGV se traite par doxycycline à 100 mg deux fois par jour pendant 21 jours. (146)

➤ **Conjonctivite chez le nouveau né :**

Concernant les conjonctivites néonatales, celles-ci peuvent être traitées par azithromycine 20 mg/kg/j en solution orale en une seule prise pendant 3 jours ou en deuxième intention par érythromycine 50 mg/kg/j en solution orale en quatre fois pendant 7 jours. (145)

➤ **Pneumonie chez le nouveau né :**

Érythromycine en sirop, à la dose de 50 mg/kg par jour (oralement en 4 doses), pendant 14 jours, La durée optimale du traitement n'a toutefois pas été déterminée mais ne devrait pas être inférieure à 14 jours. (145)

2. *Neisseria gonorrhoeae* :

- **Chez l'adulte et la femme enceinte :**

On met en place un traitement probabiliste, après identification bactérienne par une culture ou un test d'amplification positif, voire uniquement en cas de symptomatologie évidente. Ce traitement n'est pas préconisé dans les formes compliquées ou disséminées. Il permet de stopper la contagiosité ; c'est un traitement minute (monodose) qui assure donc une bonne observance mais évite aussi la pression des antibiotiques, notamment en raison des résistances qu'a développé le gonocoque au fil des années. (147)

En effet, on n'utilise plus de pénicilline ni de tétracyclines pour traiter une gonococcie, car *N. gonorrhoeae* a développée une résistance vis-à-vis de ces molécules.

Les Fluoroquinolones, comme la Ciprofloxacine, ne sont également utilisées qu'en fonction de l'antibiogramme, puisque près d'une souche sur deux est actuellement résistante à cet antibiotique. Elles représentent alors une alternative en cas d'échec du traitement probabiliste. Elles sont cependant contre-indiquées chez la femme enceinte. (148)

- ✓ En première intention, le traitement repose sur une injection intramusculaire ou intraveineuse, d'une dose de 500mg de ceftriaxone. Cette molécule garantit une bonne diffusion uro-génitale et a priori active sur toutes les souches de gonocoque, même les plus résistantes (notamment aux pénicillines, tétracycline et Fluoroquinolones).
- ✓ En 2^{ème} intention, on prescrira une dose de 400mg de céfixime par voie orale. La céfixime n'est à utiliser qu'en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par injection. Cependant, cette molécule est moins bactéricide que la ceftriaxone et sa biodisponibilité est variable. Des échecs thérapeutiques ont ainsi été décrits pour le

céfixime en cas de souches de sensibilité diminuée aux céphalosporines. Son utilisation nécessite une réévaluation au vu des résultats de l'antibiogramme et un contrôle microbiologique de l'éradication. (149)

Le céfixime ainsi que la ceftriaxone peuvent être utilisés chez la femme enceinte. (150)

- ✓ En dernier recours, lors d'allergie aux β -lactamines ou de contre indication aux 2 molécules précédentes, on pourra administrer un aminoside, la Spectinomycine 2g en intramusculaire, qui est une alternative thérapeutique. Les résistances sont très rares, mais il existe des échecs cliniques liés à une mauvaise biodisponibilité. (151)

| Antibiotique | Traitement | Modalités d'administration |
|---------------------|--|--|
| CEFTRIAZONE | Traitement de 1^{er} intention | 500mg en une seule injection IM ou IV |
| CEFIXIME | En 2^{ème} intention : en cas de refus ou d'impossibilité de traitement par voie injectable | 400 mg en une prise unique ORALE |
| SPECTINOMYCINE | En cas de contre indication aux béta-lactamines. | 2g en une seule injection IM |
| CIPROFLOXACINE | Non recommandé | //////////////////////////////////// |

Tableau 8 : Traitement probabiliste des infections non compliquées a gonocoque.

Dans certains cas, le traitement de la gonorrhée recommande une bithérapie associant la céphalosporine (céfixime ou ceftriaxone) et l'azithromycine. Deux antibiotiques sont nécessaires à cause de la prévalence élevée de la coïnfection à chlamydia et de la possibilité que certaines souches de la gonorrhée soient résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Le traitement se prend en une seule dose. La céfixime et l'azithromycine se prennent sous forme de comprimés, alors que la ceftriaxone est administrée par injection intramusculaire. (152)

- **Chez le Nouveau né :**

Le traitement de référence est la ceftriaxone. La ceftriaxone doit être utilisée avec précaution chez les prématurés (153).

| Situation clinique | Traitement | Posologie et voie d'administration |
|--|-------------|---|
| Nouveau nés | | |
| Ophtalmie néonatale | Ceftriaxone | 25 à 50 mg/kg (sans dépasser 125 mg au total), en IM/IV, une dose |
| Infection disséminée et abcès du scalp | | 25 à 50 mg/kg, en IM/IV, 1x/j, 7j (10-14j si méningite associée) |

Tableau 9 : Recommandations pour le traitement de première intention des gonococcies chez le nouveau né [D'après (153)].

3. *Treponema pallidum* :

- **Chez l'adulte et la femme enceinte :**

Un traitement précoce de la femme enceinte, c'est-à-dire au premier semestre de grossesse, permet de diminuer de 90% le risque de mortalité périnatale.

Le traitement ne diffère pas de celui utilisé chez l'adulte en dehors d'un contexte de grossesse.

Le schéma thérapeutique ne sera pas le même suivant le stade de la syphilis. Cependant, l'antibiotique sera le même, c'est-à-dire une pénicilline en intramusculaire et, plus précisément, la benzathine benzylpénicilline G a 2.4 millions d'unités. (154)

- ✓ Pour une syphilis primaire ou secondaire, latente précoce (inférieure à 1 an), on réalise une à 2 injection à 1 semaine d'intervalle. En cas d'allergie à la pénicilline chez un patient ayant une syphilis primo-secondaire, on peut remplacer la ou les injection(s) de benzathine benzylpénicilline G par une ou des cures de quatorze jours de doxycycline (100 mg per os matin et soir), sauf chez la femme enceinte et le patient séropositif pour le VIH (indication d'une désensibilisation). (154)
- ✓ Pour une syphilis tertiaire latente tardive (supérieure à 1 an), on réalisera 3 injections espacées chacune de 1 semaine d'intervalle. En cas d'allergie à la pénicilline, les injections de pénicilline G peuvent être remplacées par une cure de 28 jours de doxycycline (100mg per os matin et soir), sauf si présence de manifestations neurologiques ou ophtalmologiques évoquant une neurosyphilis. (154)

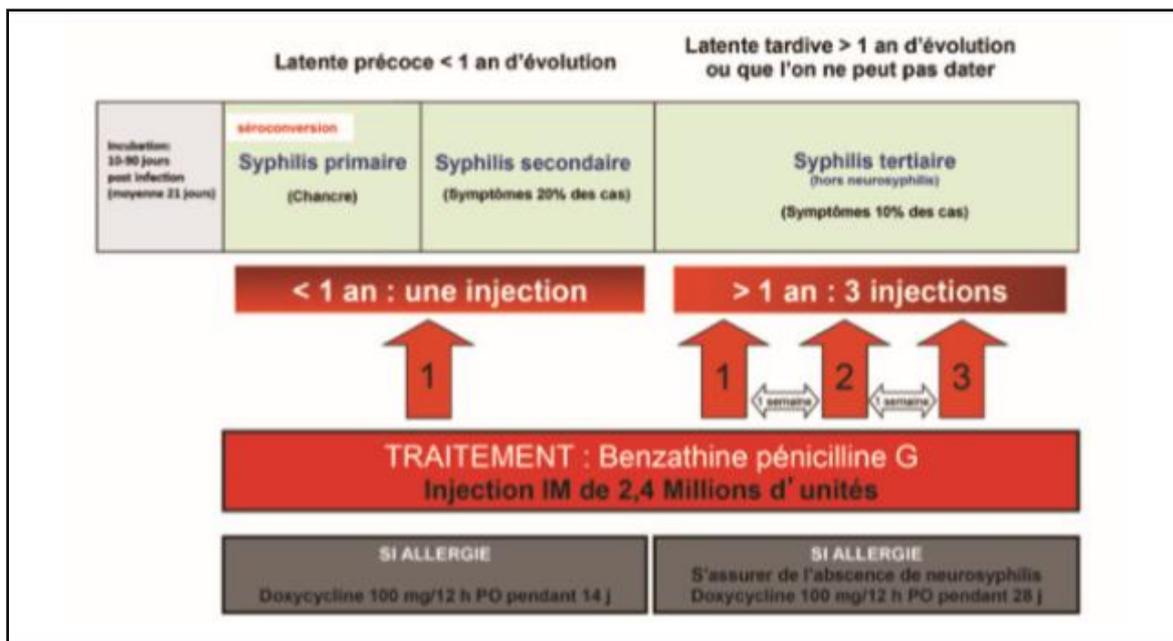


Figure 29 : Traitement de la syphilis.

- ✓ En présence d'une Neurosyphilis, on administrera de la pénicilline G en I.V à raison de 18 a 24 millions d'unités (en moyenne 20mu) par jour, pendant 14 jours. (154)

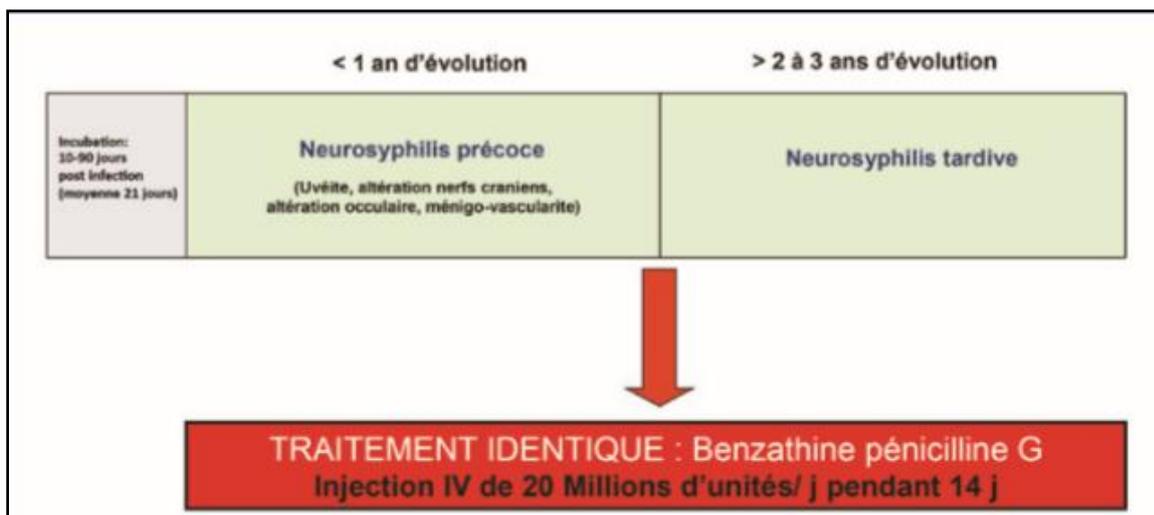


Figure 30 : Traitement de neurosyphilis.

La syphilis secondaire ou le début de traitement par antibiotique (24h après la première injection) peuvent entraîner une réaction d'Herxheimer. Cette réaction est bénigne chez l'homme, mais grave pour la femme enceinte (et les personnes âgées). Elle se manifeste par une fièvre, une exacerbation de l'éruption cutanée, des poly adénopathies et une chute éventuelle de la pression artérielle. Elle serait due à une réaction allergique lors de la lyse des tréponèmes libérant alors des constituants du corps bactérien. La stratégie thérapeutique n'est

pas strictement définie, mais repose sur du paracétamol, voire une cure de prednisone 0.5mg/kg/j la veille, le jour et les 3 jours qui suivent l'injection.

Après traitement, on va surveiller la décroissance du taux d'anticorps détectés par VDRL tous les mois jusqu'à l'accouchement, puis ensuite à 3, 6, 9 et 12 mois. Il doit décroître d'un facteur 4 tous les 3 mois (155). Le VDRL doit être négatif un an après le traitement d'une syphilis primaire, et dans un délai de 2 ans après traitement d'une syphilis secondaire.

- **Chez le nouveau né :**

Le traitement de nouveau né dont les examens à la naissance confirment la contamination par *T.pallidum* repose sur la pénicilline G en I.V 150 000 u/kg/j (6 injection toutes les 4 heures) pendant 10 jours. En cas de Neurosyphilis, le traitement sera poursuivi pendant 14 jours. (156)

4. Mycoplasmes :

Il est nécessaire d'introduire un traitement antibiotique lorsque *MG* est détecté par PCR. Le ou les partenaires actuels de ce patient doivent également bénéficier de la même antibiothérapie, si possible après un dépistage en règle. Idéalement, le patient est prélevé, puis les résultats de PCR sont attendus avant de décider d'une antibiothérapie. (157)

Pour les infections à *MG*, un contrôle par PCR peut être recommandé à partir de 2 à 4 semaines, voire 4 à 5 semaines après la fin du traitement afin d'éviter la détection d'ADN de mycoplasmes non viables pouvant persister après le traitement et fausser le résultat. (158)

Ce contrôle permet de vérifier que le micro-organisme a bien été complètement éradiqué.

Quels sont les traitements médicamenteux disponibles et efficaces sur les *mycoplasmes* ?

Les mycoplasmes sont dépourvus de paroi et donc de peptidoglycane. Ils sont ainsi naturellement insensibles aux bêta-lactamines (52), mais aussi à la rifampicine, aux polymyxines, à l'acide nalidixique, aux sulfamides ainsi qu'au triméthoprime. (52)

Les antibiotiques réputés actifs sont : les cyclines, les macrolides et leurs dérivés lincosamides et les Fluoroquinolones. (52)

4.1. Pour traiter une infection non compliquée à *MG* : tableau (10)

➤ **en première intention :**

- en absence de résistance aux macrolides :

- o l'azithromycine, à raison de 500 milligrammes par voie orale en une fois, le premier jour, puis 250 milligrammes par jour pendant quatre jours. Les

comprimés sont à prendre avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.

- o la josamycine 500 milligrammes, trois fois par jour, pendant dix jours. (158)

- en présence de résistance aux macrolides :

- o de la moxifloxacine, à raison de 400 milligrammes pendant sept à dix jours. Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas. (158)

➤ **en deuxième intention** : pour les infections non compliquées mais persistantes, après traitements par azithromycine et moxifloxacine :

- o de la doxycycline, à raison de 100 milligrammes, deux fois par jour pendant quatorze jours. Ce médicament doit être pris avec un grand verre d'eau à distance du coucher. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Ses effets indésirables tels une photosensibilisation doivent être pris en compte.
- o de la pristinamycine, à raison d'un gramme, par voie orale, quatre fois par jour pendant dix jours. Il s'agit de comprimés de 500 milligrammes (prises de deux comprimés, quatre fois par jour, pendant le repas. (158)

4.2. Pour traiter une infection compliquée (infection haute ou épididymite) :

de la moxifloxacine à raison de 400 milligrammes per os, pourra être utilisée pendant quatorze jours, selon son AMM. (158)

| | Première intention | | Deuxième intention |
|---------------------------------|--|--|---|
| | <i>MG</i> non résistant aux macrolides | <i>MG</i> résistant aux macrolides | |
| Infection non compliquée | <ul style="list-style-type: none"> ✓ azithromycine 500 mg à j1, puis 250 mg / j pendant 4 j. ✓ josamycine 500 mg 3x/j pendant 10 j | <ul style="list-style-type: none"> ✓ moxifloxacine 400 mg pendant 7 à 10 j. | <ul style="list-style-type: none"> ✓ doxycycline 100 mg, 2x/j pendant 14 j. ✓ pristinamycine 1 g, 4x/ j pendant 10 j. |
| Infection compliquée | moxifloxacine 400 mg par voie orale, pendant 14 j. | | |

Tableau 10: Tableau récapitulatif du traitement des infections à *Mycoplasma genitalium* en fonction de leur type d'après (157).

VI. Prévention et moyens de lutte :

Les infections sexuellement transmissibles d'origine bactériennes représentent un problème majeur sur la femme enceinte mais heureusement qu'ils sont évitables et on peut les prévenir.

A. La prévention primaire :

Se base essentiellement sur les vaccins. Actuellement ces IST d'origine bactériennes notamment la gonorrhée, la chlamydia et la syphilis, n'ont pas encore de vaccin, cependant il existe plusieurs études avancées, on attend le développement d'un vaccin efficace et conforme de bonne qualité, Ce qui est important pour la femme enceinte afin d'éviter ces infections et ainsi protéger son fœtus.

B. La prévention secondaire :

C'est la seule solution actuelle pour éviter ces IST d'origine bactériennes.

La stratégie mondiale de lutte contre les infections sexuellement transmissibles comprend deux volets : un volet technique et un volet de sensibilisation.

➤ Le volet technique :

La partie technique de la stratégie concerne les bons comportements à suivre pour prévenir ces IST : ils se basent principalement sur :

- Avoir des rapports sexuels sûrs;
- Utiliser le préservatif et l'utiliser correctement ;
- Se faire dépister et traiter rapidement si vous êtes une personne à risque (souvenez-vous que la plupart des IST sont asymptomatique ce qui est très dangereux pour la femme enceinte).
- limiter les rapports avec des partenaires occasionnels et utiliser le préservatif avec les nouveaux partenaires;
- faire un dépistage des IST entre chaque partenaire et après des rapports non protégés si vous craignez d'avoir été infecté ou réinfecté;
- Si vous êtes enceinte et exposé au risque d'IST, vous devez faire un dépistage le plus tôt possible ;
- parler à votre partenaire des risques potentiels de contracter des IST;
- La réinfection est courante, même après un traitement efficace, veiller à ce que vos partenaires soient traités afin d'empêcher la réinfection.

Correctement utilisés, le préservatif est la méthode la plus efficace pour se protéger des IST. Les préservatifs féminins sont eux aussi efficaces et sûrs. Toute personne sexuellement active peut contracter une IST, mais le risque est majoré pour celles qui changent souvent de partenaire ou n'utilisent pas de préservatif.

Le fait d'avoir été traité avec succès contre une IST n'immunise pas contre une réinfection.

➤ **Le volet sensibilisation :**

Médecins, pharmaciens ainsi que les autres professionnels de santé doivent sensibiliser la population notamment la femme enceinte contre ces infections sexuellement transmissibles.

C. Rôle du Pharmacien :

Le Pharmacien joue un rôle de prévention contre les IST chez la femme enceinte,

Si le Pharmacien prend conscience d'un risque potentiel d'IST, il doit inciter sa patiente à un dépistage le plus rapidement possible et à consulter son Médecin traitant, dès qu'il existe des pertes anormales colorées ou malodorantes, des brûlures mictionnelles, des douleurs anormales, des saignements...

Il doit aussi rappeler aux patients la nécessité de prévenir le ou les partenaires sexuels afin qu'il(s) puisse(nt) bénéficier des mêmes mesures de dépistage.

Quand une patiente se présente à l'officine en demandant conseil pour des désagréments de la « zone intime », il est nécessaire de l'interroger avec tact, pour une meilleure prise en charge.

Les questions suivantes pourront être posées :

- Quels sont vos symptômes ?
- Depuis quand ?
- Est-ce la première fois que vous présentez ces symptômes ?
- Avez-vous déjà pris quelque chose ou fait quelque chose pour les soulager ?
- Avez-vous pris un traitement antibiotique récemment ?
- Ressentez-vous des brûlures, des démangeaisons... ?
- Avez-vous des pertes anormales ? Si oui, de quelles couleurs, odeur et abondance ?
- Avez-vous de la fièvre ?

Lors de la délivrance des traitements antibiotiques, le Pharmacien doit rappeler l'importance de l'observance, c'est-à-dire de respecter la posologie et la durée de traitement et ce, jusqu'à la fin, pour éviter les émergences de résistances et les récurrences. Il doit prendre en compte les contre-indications pendant la grossesse. Il est recommandé de préciser au patient, en écrivant sur les boîtes, les moments de prise des antibiotiques.

Lors d'achat de préservatifs. Il se doit de rappeler que seul le préservatif masculin ou féminin, protège des IST et qu'il est important, au sein d'un couple, de se prêter à des tests de dépistage avant de décider de suspendre cette protection.

Donc, Le Pharmacien d'officine a un rôle dans la prévention des IST à travers la population mondiale notamment la femme enceinte car il est le premier interlocuteur de santé des patients. Se confier à son Pharmacien doit être rendu facile grâce à la mise à disposition d'espace confidentiel. L'information transmise doit être d'une grande qualité et restée confidentielle.

Conclusion :

Les IST d'origine bactériennes chez la femme enceinte sont des infections rencontrées habituellement en médecine générale, elles sont très dangereuses de part les répercussions psychologiques, les complications et les coûts qu'elles génèrent.

Généralement les signes cliniques des IST chez la femme enceinte sont soit trompeur soit absents pour la plupart des cas ce qui augmente le risque de transmission materno-fœtale et/ou néonatal. Ce qui montre l'importance du dépistage précoce chez la femme enceinte et bien sûr les partenaires sexuels.

Le dépistage est assuré par de tests sérologiques ou bactériologiques. L'interprétation de ses derniers est liée à la connaissance de la période de contagion, la qualité du prélèvement bactériologique et l'état clinique de la patiente.

Les professionnels de la santé doivent être particulièrement vigilants en prescrivant les antibiotiques pour la femme enceinte. Il est à rappeler d'éviter les molécules tératogènes et aussi de ne pas abuser des molécules à large spectre qui favorise la sélection de mutants résistants.

De plus, un suivi biologique post thérapeutique est nécessaire afin de s'assurer de la guérison avec un contrôle précoce (de 5 à 6 semaines) pour vérifier l'efficacité du traitement curatif et à 3 mois pour vérifier l'absence d'une nouvelle contamination.

Enfin tous les cadres de santé en particuliers les gynécologues, pédiatres, microbiologistes et les pharmaciens doivent être en première ligne pour lutter contre les IST. Ainsi, il faut savoir reconnaître une IST, la diagnostiquer, la traiter et assurer le suivi post-thérapeutique.

L'éducation des patients est primordiale et il convient de ne pas attendre l'apparition d'une IST chez un(e) patient(e) pour devoir lui parler de moyen de prévention.

Bibliographie :

1) : Etude des déterminants de la forte incidence des IST dans le district sanitaire de koupéla. Par Eloi SILGA . Ecole Nationale de Santé Publique de Ouagadougou - Attaché de santé en épidémiologie 2008

(2) : Les infections sexuellement transmissibles chez la femme enceinte ; Enquête a la maternité de CHU de rabat sur les IST chez la femme enceinte, causées par la syphilis, le VIH et le virus de l'hépatite b par Mr Mohamed BOURACHDI

(3) : <http://journal.nzma.org.nz/journal/117-1194/889/> Consulté en septembre 2010.

(4) : passepor santé.net MST et IST

(5) : OMS/infection sexuellement transmissible [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

(6) : ECN.Pilly 2018

(7) : Aujard.Y. Infections néonatales 1. EMC pédiatr 2002 ; 4-002 ; R90.

(8) : J. Rowley, S. Cander Hoorn, E. Korentomp, N. Low, M. Unemo, L. J. Abu-Raddad, R.M. Chico, A. Smolak, L. Newman, S. Gottlieb, S. S. Thwin, N. Broutet, M. M. Taylor. 2019. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019 Aug 1;97(8):548-562P.

(9) : Estimations nationales et régionales du nombre de diagnostics d'infections à *Chlamydia* et à gonocoque en France en 2016. Saint Maurice : Santé publique France ; 208 6p. (www.santepubliquefrance.fr)

(10) : N. Ndeikoundam Nangro, D. Viriot, N. Fournet, C. Pioche, B. de Barbeyrac, A. Goubard, N. Dupin, B. Berçot, S. Fouéré, I. Alcaraz, M. Ohayon, N. Spenatto, C. Vernay-Vaisse, J. Pillonel, F. Lot. 2019. Bacterial sexually transmitted infections in France: recent trends and patients' characteristics in 2016. Euro Surveill. Jan;24(5).

(11) : D. Taylor-Robinson, and J. S. Jensen. 2011. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly. Clin. Microbiol.Rev. 24(3):498–514

(12) : M. W. Traeger, S. E. Schroeder, E. J. Wright, M. E. Hellard, V. J. Cornelisse, J. S. Doyle, M. A. Stoové. 2018. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of human

immunodeficiency virus infection on sexual risk behavior in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 67(5):676-686.

(13) : CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.

(14) : R.W. Eisinger, E. Erbeding, A. S. Fauci. 2019. Refocusing research on sexually transmitted infections. *J. Infect. Dis.* Sep 9. [Epub ahead of print]

(15) : Alem A. (Livre). Le trachome en Algérie. France. 2 juillet 2001

(16) : De Barbeyrac B, Bébéar C. Chlamydia. *Med Mal Infect* 27 :71-83, (1997).

(17) : de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrouche S, Moraté C, Renaudin H, et al. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique in vitro: infections génitales à *Chlamydia trachomatis* et infections respiratoires à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Biol Clin*;64(5):409-19. (2006).

(18) : Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. *Infect Immun* 68:6511–8, (2000).

(19) : Peuchant O, Cazanave C, de Barbeyrac B. Infections humaines à Chlamydiae. *EMCMaladies infectieuses* 9 : 1-19, (2012).

(20) : DUMAS : déposé universitaire de mémoires après soutenance. Connaissance de deux Infections Sexuellement Transmissibles: syphilis et infection à chlamydia, des patients consultant au CDAG/CIDDIST de Bordeaux . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01708927.... <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01708927>

(21) : Janier M, Misery L, Morini JP, Passeron A, Pelletier F, Ramel F, et al. Les maladies sexuellement transmissibles. Paris: Elsevier Masson; 2009.

(22) : Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*– Avis sur les actes. Juillet (2010).

(23) : 47- Bébéar CM, De Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C. et al Mycoplasmes et Chlamydiae : sensibilité et résistance aux antibiotiques. *Revue francophone des laboratoires* : 77-84, (2007)

- (24) : 50- Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E., Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of Chlamydia spp, *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (2) 636-642, (2003).
- (25) : Hogan R.J., Mathews S.A., Mukhopadhyay S., Summeregill J.T., Timms P., Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm, *Infect. Immun.* 72 (4) 1843-1855, (2004).
- (26) : Bébéar C, De Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar CM. Résistance aux antibiotiques chez les mycoplasmes et les Chlamydiae. *Antibiotiques* 6 : 263-272-(2004).
- (27) : Berisio, R., J. Harms, F. Schluenzen, R. Zarivach, P. Fucini et A. Yonath. Aperçu structural de l'action antibiotique de la tétracycline contre les mutants résistants. *J. Bacteriol.* 185 : 4276-4279, (2003).
- (28) : Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H., Shepard M.K., Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics, *J. Infect. Dis.* 162 (6) 1309-1315, (1990).
- (29) : Lefèvre J.C., Lepargneur J.P., Guion D., Bei S., Tetracycline-resistant Chlamydia trachomatis in Toulouse, France., *Pathol. Biol.* 45 376-378, (1997).
- (30) : Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A., Farshy C.E., Black C.M., Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure, *J. Infect. Dis.* 181 (4) 1421-1427. (2000).
- (31) : Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E., Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of Chlamydia spp, *Antimicrob. Agents Chemother.* 47 (2) 636-642, (2003).
- (32) : Riou J.-Y., Guibourdenche M. Méthodes de laboratoire Neisseria et Branhamella. Commission des laboratoires de référence et d'expertise de l'Institut Pasteur. 1992.
- (33) : Ryan, K. J. (2004). Neisseria. In K. J. Ryan, & C. G. Ray (Eds.), *Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases* (4th ed., pp. 327-341). United States: McGraw Hill.
- (34) : Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI. Microbiologie et pathologie infectieuse. Paris, De Boeck, 1993. 225-233

- (35) : Michael W, Russell, Edward W, Hook III. Gonorrhoea. Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases, 2009:963-8
- (36) : Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2005. 258-270
- (37) : LAGA M, PLUMMER FA, PIOT P, DATTA P, NAMAARA W, NDINGA-ACHOLA JO, NZANGE H, MAITHA G, RONALD AR, PAMBA HO and BRUNHAM RC.
Prophylaxis of gonococcal and chlamydial ophtalmia neonatorum : a comparison of silver nitrate and tetracycline. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 653-57.
- (38) : Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions – HAS-Décembre 2010 [en ligne, consulté le 11 novembre 2013 .
- (39) : thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie - intérêt d'une technique de biologie moléculaire dans le diagnostic des infections à *Neisseria gonorrhoeae* : Etude de 1165 patientes – par Céline Acker Medete - 2010 [en ligne,consulté le 26 février 2014].
<http://docnum.univ-lorraine.fr> .
- (40) : Mérens A, Janvier F, Coyne S, Cavallo JD. Actualités de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* en 2008. *Antibiotiques* 2009. 11 : 97-105
- (41) : Cours a été préparé par le Dr. Ph. MORAND et le Professeur X. NASSIF (Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V) : Espace Etudiant : Cours de Bactériologie Médicale : *Neisseria gonorrhoeae* :
<http://www.microbes-edu.org/etudiant/neisseria.html>
- (42) : Martin IMC, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) : the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58 : 587-593.
- (43) : Allen V, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(2):163–170.
- (44) : Vernel-Pauillac F, Nandi S, Nicholas RA, Goarant C. Genotyping as a tool for antibiotic resistance surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* in New Caledonia : evidence of a

novel genotype associated with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008. 52 : 3293-3300.

(45) : Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005. 41 : 263-268.

(46) : Cours préparé par P. Pérolat (Ancien Chef de Laboratoire- Institut Pasteur de Paris) en collaboration avec A. Philippon (Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Université Paris V). : Espace Etudiant : Cours de Bactériologie Médicale : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/spirochetes.html>

(47) : Medical actu <https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/treponemes/>

(48) : Futura Santé : Définition *treponema pallidum* : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-treponema-pallidum-7814/>

(49) : Microbiologie DCEM1 Faculté Lyon Sud » Minifiches bactériologie : <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1676774&viewMode=visu&idChapter=1676774>

(50) : Techno-science.net : Mycoplasmataceae - Définition et Explications : <https://www.techno-science.net/definition/998.html>

(51) : Futura santé : Définition : mycoplasme : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-mycoplasme-206/>

(52) : cours a été préparé par le Professeur Christiane BÉBÉAR (Université Victor Ségalen Bordeaux 2) <http://www.microbes-edu.org/etudiant/mycoplasma/Mycoplasma.html>

(53) : Laboratoire Biomnis, 2013 ; Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015

(54) : Longbottom, D., and L. J. Coulter. Animal chlamydioses and zoonotic implications. *J. Comp. Pathol.* 128:217–244. (2003).

(55) : Stamm, W. E. Chlamydia trachomatis infections: progress and problems. *J. Infect. Dis.* 179(Suppl. 2):S380–S383.(1999).

(56) : Claire Lajus, Denis Roux, Dominique Dallay, Hélène Renaudin, Bertille De Barbeyrac, Christiane Bébéar, Olivier Jourdain, Infection    Chlamydia et mycoplasmes au cours de la grossesse, article EMC Obstétrique, (Obstétrique (5-041-A-10)) 1998

(57) : Low N, McCarthy A, Macleod J, Salisbury C, Campbell R, Roberts TE, et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for génital chlamydial infection. Health Technol Assess Winch Engl. mars; 11(8):iii-iv, ix-xii, 1165. (2007).

(58) : Hamdad F, Orfila J. et Boulanger J-C. Infections urog  nitaless féminines à Chlamydia trachomatis. Meilleures approches diagnostiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 1064–1074, (2004).

(59) : Trebach JD, Chaulk CP, Page KR, Tuddenham S, Ghanem KG. Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis among women reporting extragenital exposures. Sex Transm Dis 42:233-239, (2015).

(60) : CNGOF - Recommandations pour la pratique clinique : infections g  nitaless hautes. [Cité 27 juin 2016]. Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_infections_2012.pdf].

(61) : Dr F CARCENAC, Dr G CARCENAC, Dr CARRERE, Dr DELORIME, Me RIMPAULT, Dr PIET, Dr LABROUSSE, Me BUFFIERE, Dr AFOLAYAN. Diagnostic biologique des infections à Chlamydiae trachomatis (1) Données INVS, http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/s2_m_epidemiologie_des_ist_france_et_europe_f_lot.pdf] (2015).

(62) : Paavonen J., Teisala K., Heinonen P-K., Aine R., Laine S., Lethnen M, et al. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. Br J Obstet Gynaecol; 94:454–60. (1987).

(63) : Janier M. Maladies sexuellement transmissibles. Maladies vénériennes AKOS- Encyclopédie Pratique de Médecine 2-0695, (2001).

(64) : Perlemuter L., Perlemuter G. et coll Guide de thérapeutique (infections sexuellement transmissibles) dermatologie. Masson Paris p 256, (2006).

- (65) : J. WARSZAWSKI, V. GOULET ; Dépistage systématique des infections à Chlamydia trachomatis : il est temps d'agir ; BEH thématique 37-38 / 3 octobre 2006 ; 275-6//Rénachla elbdr. Augmentation du dépistage et du diagnostic des infections à Chlamydia trachomatis en France: analyse des données Rénachla (2007-2009) Bull Epidemiol Hebd, 26/27/28, p. 316 – 320 (2011).
- (66) : Judlin PG, Thiebaugeorges O. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections génitales hautes. Gynecol Obstet Fertil 2009. 37 : 172-182
- (67) : Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie clinique. Paris, Ellipses, 2000. 74-106.
- (68) : Judlin PG, Thiebaugeorges O. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections génitales hautes. Gynecol Obstet Fertil 2009. 37 : 172-182.
- (69) : Dominique S, Delmas V, Horpitean V, Boccon-Gibod L. Infections génitales masculines. EMC – Maladies infectieuses 2004. 1 : 55-65
- (70) : Catalan F, Milovanovic A, Minz M, Petavy-Maynier MF. Cahier de formation n°19 : Vaginites et vaginoses. Paris, Bioforma, 2009. 25-36.
- (71) : SFD. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles [Internet]. Févr 2016. [consulté le 19/03/2017]. Disponible sur: [http://www.sfdermato.org/media/image/uploadeditor/files/Guidelines%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/uploadeditor/files/Guidelines%202016(1).pdf)
- (72) : DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. Clin Infect Dis. 1997 Aug;25(2):292-98.
- (73) : Piérard-Franchimont C, Caucanas M, Quatresooz P, Piérard G.E. Comment j'explore...l'hypothèse diagnostique d'une syphilis. Rev Med Liège. 2011;66(10): 550-54.
- (74) : Dermatologie Abrégés connaissance et pratique DERMATOLOGIE Masson2003- collège des enseignants de Dermatologie.
- (75) : Dupin N. Syphilis- Aspects cliniques. Bull Epidemiol Hebd.2001;35:170-72
- (76) : Agence de la santé publique du Canada. La syphilis infectieuse au Canada: 2003-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC). 2015;41-02

- (77) : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Analyses de laboratoire recommandées pour le dépistage de la syphilis. Québec, QC : INSPQ; 2015
- (78) : Santé publique France - Bulletin de santé publique. Édition nationale. Décembre 2020
- (79) : Dermatologie et Vénérologie, J.H Saurat, E. Grosshans, P. Laugier, JM. Lachapelle, Masson, 3ème édition, 1999
- (80) : Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiologic investigation of the natural course of syphilitic infection based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stock)*.1955;35(Suppl 34):3-368; Annex I-LVI.
- (81) : Forest A, Barrou Z, Verny M. Neurosyphilis et troubles cognitifs. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11(4):423-31.
- (82) : Bébéar, C, S Pereyre, et R Quentin. 2015. *Mycoplasma spp.* In Remic, édité par Société française de Microbiologie, 5e édition, Eds. Société française de Microbiologie, Paris, France. 559-66
- (83) : Fourmaux, S, et C Bébéar. 1997. Infections urogénitales liées aux Chlamydia et aux mycoplasmes. *Progrès en Urologie : Journal de l'Association Française d'Urologie et de la Société Française d'Urologie* 7 (1): 132-36.
- (84) : Baczynska, A, P Funch, J Fedder, HJ Knudsen, S Birkelund, and G Christiansen. 2007. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* - in vitro organ culture study. *Human Reproduction* 22 (4): 968-79. <https://doi.org/10.1093/humrep/del455>
- (85) : Peuchant, O., Hocké, C., Frantz-Blancpain, S., Bébéar, C., & de Barbeyrac, B. (2014). P-08: Infection sexuellement transmissible (IST) chez la jeune femme enceinte : faut-il dépister? *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(6), 84. doi:10.1016/s0399-077x(14)70297-5 - CNR chlamydiae, CHU Bordeaux, Bordeaux, France, (2) CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.
- (86) : O.Peuchant, C.Hocké, S.Frantz-Blancpain, C.Bébéar, B.de Barbeyrac : CNR chlamydiae, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
- (87) : Infection intra-amniotique *Par* Antonette T. Dulay , MD, Main Line Health System

- (88) : infection pendant la grossesse par Lara A.friel, MD,PhD, University of texas health medical school at houston, McgOVERN MEDICAL SCHOOL
- (89) : Bouyer J. : Épidémiologie de la grossesse extra-utérine : incidence, facteurs de risque et conséquences. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2003 Nov;32(S7):8-17
- (90) : Goldenberg RL, AJOG 2005
- (91) : Université Sorbonne Paris Descartes, Faculté de Médecine, INSERM U1016, Laboratoire de dermatologie, 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France
- (92) : Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS. Med. 2013; 10(2):e1001396
- (93) : Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for congenital syphilis (2015)
- (94) : CNR des IST Bactériennes, expertise syphilis, Hôpital Cochin, Laboratoire de dermatologie, bâtiment Gustave Roussy, Étage 4 porte 405, 27 faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France
- (95) : Bebear C. Mycoplasmes et Chlamydiae. Paris : Elsevier, 2002 : 145 p
- (96) : Claire Lajus, Denis Roux, Dominique Dallay, Hélène Renaudin, Bertille De Barbeyrac, Christiane Bébéar, Olivier Jourdain, Infection à Chlamydia et mycoplasmes au cours de la grossesse, article EMC Obstétrique, (Obstétrique (5-041-A-10)) 1998
- (97) : Aujard Y. Infections néonatales (I). Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-002- R-90, 16 p, (2001)
- (98) : Michelet M. Revue systématique de la littérature concernant l'efficacité de la prophylaxie oculaire, en salle de naissance, en France, chez les nouveaux-nés sains et à terme. La Revue Sage-Femme 2009. 8 : 2-10.
- (99) : Miller KE. Diagnosis and treatment of Neisseria gonorrhoeae infections. Am Fam Physician 2006. 73 : 1779-1784

- (100) : Taylor-Robinson, D. 2007. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Subclinical Infections and Perinatal Outcomes, 21 (3): 425-38. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.011>
- (101) : Visser A, Hoosen A. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. In: Chlamydia. Ed Mihai Mares, Eds InTech, Rijeka, Croatie : 327-342, (2012).]
- (102) : WHO. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Syphilis and trichomonas vaginalis: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva (2011).
- (103) : Rémic Référentiel en microbiologie médicale 6ème édition (2018).
- (104) : Peuchant O, Cazanave C, de Barbeyrac B. Infections humaines à Chlamydiae. EMC Maladies infectieuses 9 : 1-19, (2012).
- (105) : De Barbeyrac B, Bébear C-M, Bébear C. Précis de bactériologie clinique. Lacassagne. ESKA; (2007).
- (106) : Balla E, Petrovay F. Chlamydia trachomatis infections in neonates. In: Chlamydia. Ed Mihai Mares, Eds InTech, Rijeka, Croatie: 133-156. (2012).
- (107) : Société française de microbiologie. Chlamydia trachomatis et Chlamydophila spp. In : Rémic. Eds Société française de microbiologie, Ed Société française de microbiologie, Paris, France : 207-214. (2010).
- (108) : De Barbeyrac B. Actualités sur l'infection à Chlamydia trachomatis. Presse Med. 42: 440– 445. (2013).
- (109) : B. de Barbeyrac, F. Obeniche, O. Peuchant, C. Bébéar – journal des anti infectieux ,16185-191. Méthodes de diagnostic des infections à Chlamydiae : directes et/ou sérodiagnostic ? Que choisir ? (2014).
- (110) : Cosentino LA, Landers DV, Hillier SL. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by strand displacement amplification and relevance of the amplification control for use with vaginal swab specimens. J Clin Microbiol 2003. 41 : 35923596.

- (111) : Ng LK, Martin IE. The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005. 16 : 15-25.
- (112) : MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME EN PHARMACIE Encadré par :Dr Amira ILES UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB – TLEMCEM
- (113) : Farhi D, Dupin N.diagnostique sérologique de la syphilis. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008. 135 : 418-425. FROM Rémic référentiel en microbiologie médicale 5èm édition 2015
- (114) : Warford A, Chernesky M, Peterson EM. Laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. In : Gleaves CA, Ed. *Cumitech 191*. ASM Press, Wasington DC;1999:1-18.
- (115) : FRENEY. J, RENAUD. F, HANSEN. W, BOLLET. C. Précis de bactériologie clinique, Ed. Eska. 2000
- (116) : Corsaro D, Le Faou A, Ed Larpent JP, Eds Lavoisier. *Chlamydia trachomatis*. In : *Chlamydia.*, Paris, France : 41-54, (2002).
- (117) : Peuchant O, Cazanave C, de Barbeyrac B. Infections humaines à *Chlamydiae*. EMC - Maladies Infectieuses. 2012;9:1-19.
- (118) : De Barbeyrac B, Peuchant O, Le Roy C, Clerc M, Imounga L, Bebear C. Infection à *Chlamydia trachomatis*: quoi de neuf. *Feuillets de Biologie.*;53(306):33-37.Mai (2012).
- (119) : Hamdad-Daoudi F. Diagnostic d'une infection à *Chlamydia trachomatis*. Apport des techniques d'amplification génique p. 1-232. (2003).
- (120) : Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, Knopp JS, Black CM, Gift TL, et al. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-15):1-38.
- (121) : Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Hatchette T, Poirier A, Flandin JF, et al. Head-to-head comparison of second-generation Nucleic Acid Amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* on urine samples from female subjects and self-collected vaginal swabs. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2305-10.

- (122) : BEBEAR. C. Mycoplasmes et Chlamydiae. Ed. Elsevier. 2002
- (123) : Little JW. Gonorrhoea : update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006. 101 : 137-143.
- (124) : Todar K. Online Textbook of Bacteriology
- (125) : Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale 8^{ème} édition 2020 Algérie
- (126) : Olshen E, Shrier L. Diagnostic tests for chlamydial and gonorrhoeal infections. Semin Pediatr Infect Dis 2005. 16 : 192-198
- (127) : Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnick M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(12):1581-93
- (128) : Dupin N. Actualité sur la syphilis. La Lettre de l'Infectiologie. Mai-Juin 2013. Tome XXVIII(3):88-92
- (129) : Pagon B., Peugue-Lafeuille H., Infections sexuellement transmissibles : examens microbiologiques à faire et à ne plus faire. Feuillet de biologie 2011; 303:7-14.
- (130) : Ballard R, Hook EW III. Syphilis. In : Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization;2013. p.107-29.
- (131) : Techno-science.net : Mycoplasmatocae - Définition et Explications : <https://www.techno-science.net/definition/998.html>
- (132) : Dupin N. Syphilis. Rev Med Int. 2016;37:735-742.
- (133) : Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun; 12(3):198-206
- (134) : Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015 ; Judlin, 2003
- (135) : Rémic Référence en microbiologie médicale 5^{ème} édition 2015
- (136) : Bébéar, Pereyre, et Quentin, 2015 ; Sethi, Zaman, et Jain, 2017

- (137) : une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France
- (138) : Emile, 2017 ; Plantamura et al., 2017
- (139) : HAS : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION Á CHLAMYDIA TRACHOMATIS : Classements NABM : sous-chapitres 6-03, 7-04,16-01 - codes : 1307, 5254, 5255, 5256, 5257
- (140) : Wheeler HL, Agarwal S, Goh BT. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(5):411-4.
- (141) : Haute Autorité de la Santé. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). HAS, 2015.
- (142) : SABINE PEREYRE/ BEATRICE BERCOT Mycoplasmes urogénitaux.
- (143) : Workowski KA, Bolan GA. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-3):1-137.
- (144) : Bébéar CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C. Mycoplasmes et chlamydiae : sensibilité et résistance aux antibiotiques. *Rev Fr Lab*;392:77–85(2007).
- (145) : WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva : World Health Organization; 2016.
- (146) : Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HSA, Mindel A, Coutinho RA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectallymphogranulomavenereum in men who have sexwithmen: A retrospective case-control study. *ClinInfect Dis*;42:186-94(2006).
- (147) : Halioua B, Lassau F, Janier M, Dupin N, Bouscarat F, Chartier C. Gonococcie. *Ann Dermatol Venereol* 2006. 133 : 11-12.
- (148) : Mérens A, Janvier F, Coyne S, Cavallo JD. Actualités de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* en 2008. *Antibiotiques* 2009. 11 : 97-105.
- (149) : Miller KE. Diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Am Fam Physician* 2006. 73 : 1779-1784.

- (150) : Ramus RM, Sheffield JS, Mayfield JA, Wendel GD. A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001. 185 : 629-632
- (151) : Kojima M, Masuda K, Yada Y, Hayase Y, Muratani T, Matsumoto T. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2 g spectinomycin : microbiological and clinical evaluations. *Int J Antimicrob Agents* 2008. 32 : 50-54.
- (152) : Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010: Gonococcal Infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59(RR-12):49–55.
- (153) : Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2006/update 2007
- (154) : La prise en charge et le traitement de la syphilis, Guide pour les professionnels de la santé du Québec. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. Gouvernement du Québec. 2016
- (155) : CHARLIER C. BENHADDOU N. et DUPIN N. Syphilis et grossesse. *La presse médicale*, Part 1, 2015, 631-638.
- (156) : Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis : a systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
- (157) : Jensen et al., 2016
- (158) : Emile, 2017 ; Jensen et al., 2016