



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 79

INFECTIONS BACTERIENNES SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES : EMERGENCE D'UNE MULTIRÉSISTANCE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Nourelhouda MASSOUAB

Née le 13 Septembre 1995 à Oued Laou

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Antibiotique; Bactérie; Infection; Résistance; Sexuel

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABI

Professeur Agrégé en Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللَّهُ
صَدَقَ
العظيم



MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Doyen de FMPT



Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Directeur Hôp. Ar-razi Salé

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* ***Enseignants Militaires***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

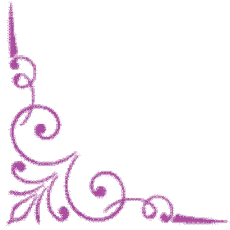
Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





DEDICACES



À Allah

*Le tout-puissant qui m'a inspiré et qui m'a guidé vers le bon chemin,
je vous dois ce que je suis devenu, louange et remerciements pour votre
clémence et votre miséricorde.*

À ma chère mère EL AICHAOUI Khadija

*A la femme qui m'a donné la vie, qui a enduré tant de souffrances et
d'épreuves, qui a tant sacrifié pour que je puisse tout avoir.*

*Tu n'as jamais cessé d'être à mes côtés, douce, patiente, indulgente,
bienveillante et compréhensive. Ton amour m'apporte toujours du
réconfort et de la force à surmonter le plus dur des obstacles. Tes prières
sont et seront toujours mon guide et mon secours dans les moments les
plus obscurs.*

*Aucune dédicace ne serait suffisante pour exprimer mon amour
éternel et mon immense gratitude. J'espère que je pourrais chaque jour te
rendre fière et heureuse.*

*Que dieu le tout-puissant te préserve et t'accorde une bonne santé et
une longue vie pleine de bonheur.*

À mon cher père MASSOUAB Mohammed :

Un symbole d'honnêteté et d'intégrité. L'homme qui m'as appris que pour réussir sa vie et avoir sa conscience en paix, il faut suivre les conseils du bon dieu et ne jamais oublier ses principes, que tout travail doit être exécuté avec du sérieux, de la patience, de la persévérance et qu'il ne faut jamais abandonner son rêve, peu importe les difficultés.

Je te serai cher père, toujours reconnaissante pour ton amour, tes encouragements, ton soutien inconditionnel et tes sacrifices, je ne pouvais qu'être reconnaissante à Allah de t'avoir à mes côtés le jour où j'aurais finalement obtenu mon titre de doctorante en médecine.

Que dieu le tout-puissant te préserve et t'accorde une bonne santé et une longue vie pleine de bonheur.

À ma chère sœur Mounia

Tu es le meilleur modèle qu'une sœur puisse être et je ne pouvais qu'espérer d'être aussi forte et courageuse que toi, de ne jamais abandonner ou baisser les bras face aux difficultés, de travailler dur mais de ne jamais oublier de profiter pleinement de la vie.

Je te remercie pour ton amour, ton soutien, tes encouragements et tes précieux conseils. J'espère qu'un jour je pourrais te rendre un peu soit-il de ce que tu m'as offert.

Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de bonheur et de sérénité.

À mon adorable neveu Adam

Je ne trouve pas les mots qui peuvent exprimer l'émotion que j'ai ressenti le jour de ta naissance ou la première fois que je t'es pris dans mes bras, un amour maternel que je ne soupçonnais pas. Ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu te garder, éclairer ta route et t'aider à réaliser à ton tour tes vœux les plus chers.

À la mémoire de mes grands-parents HAMIMI Roukaya et

MASSOUAB Mohammed

*Certes vous avez quitté cette vie avant que je puisse ouvrir les yeux
mais les histoires de votre bonne nature, de votre amour et de votre
humilité m'ont appris à vous aimer profondément.*

*Que la clémence de Dieu règne sur vous, que la miséricorde du
Seigneur apaise vos âmes et que le paradis soit votre éternelle demeure.*

À la mémoire de mon grand-père EL AICHAOUI Mohammed et

mon oncle EL AICHAOUI Mohammed

*Même si vous nous avez quitté quand j'étais si jeune, je garderai de
mes séjours parmi vous un souvenir impérissable. Cette dédicace ne
représente même pas une petite partie de l'affection et du respect que
j'exprime envers vous.*

*Puisse la clémence de Dieu régner sur vous, que sa miséricorde apaise
vos âmes et que le paradis soit votre éternelle demeure.*

À ma grand-mère EL AICHAOUI Aicha et ma tante

EL AICHAOUI Nouzha

Je vous serai toujours si reconnaissante de m'avoir ouvert vos portes, de m'avoir offert un refuge sûr pendant toutes ces années. Je vous remercie infiniment pour votre bonté, votre soutien et vos prières.

Que ce travail soit l'expression de mon estime pour vous et que Dieu vous protège, vous accorde santé et bonheur.

À mon cher oncle EL AICHAOUI Ahmed

Votre amour et votre dévouement à votre métier m'ont toujours inspiré à trouver le mien. Vous avez été et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humaines, votre générosité, votre patience et votre humilité. Je vous remercie de m'avoir appris à aimer et à apprécier la vie et tout être vivant.

Je vous dédie ce travail cher oncle en reconnaissance de votre amour et soutien et ce n'est qu'un modeste témoignage de ma profonde affection et de mon immense respect. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

À toute ma famille

À mes oncles et mes tantes je vous remercie pour votre amour, vos encouragements et la confiance que vous m'aviez accordé.

A mes chers cousins, je vous remercie de m'avoir éclairé le véritable sens de la fraternité, celle dont nous avons tissé les liens ensemble.

Je m'estime honorée de faire partie de cette grande famille.

En témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon amour le plus profond, je vous dédie cette thèse. .

Que Dieu vous protège et nous unisse dans la plénitude et l'allégresse.

À mes chers amis

**AIT YOUSSEF Noura, MACHINE Mohammed, DINAR Hala, MALI Zainab,
LOUDIYI Sara, MESTOUN Maryam, MESSOUBER Anas, OUACHI Sara,
AZIZI Ahmed Mouad, SABIL Yassine, BIZRIKEN Rima, BENYAHYA Nada,
ELMOUSSAOUI Majdouline, TAFTAF Achraf, TERRAB Issam,
SALAH EL KHEIR Soukaina, RACHID Mohamed Abdelkarim, BUKRAA Siham,
NOURI Chaimae, NOURI Nadia et NAKRO Dounia.**

*A mes compagnons de route au bord du train de la vie. Une véritable
amitié encreée dans les tréfonds du cœur est de nos jours rarissime et je me
trouve tellement chanceuse de vous avoir en tant que principaux acteurs
dans ma vie, je ne peux que vous remercier pour le soutien et l'amour que
vous m'avez prodigué.*

*Compte tenu des myriades de moments magiques vécues ensemble, je
vous dédie ce travail.*

*Que la prospérité et l'euphorie soient toutes deux omniprésentes sur
votre cursus vital et que notre amitié soit éternelle.*



REMERCIEMENTS



À notre maître et Président du jury de thèse

Monsieur ZOUHDI Mimoun

Professeur de bactériologie

Chef de service de bactériologie, sérologie et d'hygiène à l'hôpital

Avicenne

*Nous avons été très sensibles à la gentillesse et à la cordialité de votre
accueil.*

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre
reconnaissance et notre gratitude*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur SEKHSOKH Yassine

Professeur de microbiologie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous encadrer dans ce travail.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de pédiatrie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres
de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur ABI Rachid

Professeur de microbiologie

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude.

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*



***LISTE
DES ABREVIATIONS***



Abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adenosine biphosphate
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
BLSE	: Bêta-lactamase à spectre étendu
BPG	: Benzathine Benzyl pénicilline G
CA	: Corps aberrant
CE	: Corps élémentaire
CEACAM	: Carcino-embryonic-antigen-related cell adhesion molecules
CI	: Corps intermédiaire
CLIA	: Chemiluminescence Immunoassay
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMI	: Concentrations minimales d'inhibition
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène
CR	: Corps réticulé
ECDC	: Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies
EIA	: Immuno-enzymatiques assay
ELISA	: Enzym Linked Immuno-Sorbent Assay
EUCAST	: European Comitee on Antimicrobial Suceptibility Testing
FTA-abs	: Fluorescent Treponemal Antibody absorption test
GEU	: Grossesse extra-uterine
Hsp	: Heat shock protein
IC	: Intervalle de confiance
IFD	: Immunofluorescence directe
IFNγ	: Interféron gamma
IL	: Interleukine
IM	: Intra-musculaire
IST	: Infection sexuellement transmissible
IV	: Intraveineuse
Kpb	: Kilopaire de bases
LCR	: Ligase Chain Reaction
LGV	: Lymphogranulomatose venereum
LOS	: Lipo-oligosaccharide

LPS	: Lipopolysaccharide
MOMP	: Major Outer Membrane Protein
Mpb	: Megapaire de bases
MU	: Millions d'unités
NABM	: Nomenclature des actes de biologie médicale
NK	: Natural killers
NLR	: Nod like receptors
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OMV	: Outer membrane vesicles
Opa	: Protein d'opacité
PCR	: Polymerase chain reaction
PG	: Peptidoglycane
PID	: Pelvic Inflammatory Disease
PLP	: Protéines de liaison à la pénicilline
RPR	: Rapid Plasma Reagin
SDA	: Strand displacement amplification
TAAN	: Tests d'amplification des acides nucléiques
TCR	: Récepteur des cellules T
Th	: T-helper
TLR	: Toll like receptors
TMA	: Transcription mediated amplification
TNT	: Tests non tréponémiques
TPHA	: <i>Treponema pallidum</i> Haemagglutination
TPPA	: <i>Treponema pallidum</i> Passive Particle Agglutination test
Tpr	: <i>Treponema pallidum</i> proteins repeat
TT	: Tests tréponémiques
USCDC	: Centre américain de contrôle et de prévention des maladies
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VO	: Voie orale



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***



Liste des figures

Figure 1: Schéma représentant l'appareil génital masculin.....	4
Figure 2: Schéma représentant l'appareil génital féminin.....	6
Figure 3: Taxonomie de <i>C. trachomatis</i> et pathologies provoquées par ses différents sérovars	9
Figure 4: Différentes formes de <i>C. trachomatis</i> dans une cellule infectée.....	10
Figure 5: Structure de <i>T. pallidum</i>	15
Figure 6: Estimations de nouveaux cas en millions de chlamydie urogénitale, gonorrhée et syphilis en 2016, par région de l'organisation mondiale de la santé	20
Figure 7: Estimations régionales de l'organisation mondiale de la santé de la prévalence (%) de la gonorrhée, la chlamydie et la syphilis en 2016 chez les hommes	21
Figure 8: Estimations régionales de l'organisation mondiale de la santé de la prévalence (%) de la gonorrhée, la chlamydie et la syphilis en 2016 chez les femmes	22
Figure 9: Schéma représentant le cycle de développement des <i>Chlamydiae</i>	25
Figure 10: Réponse immunitaire de l'hôte à l'infection à <i>C. trachomatis</i>	27
Figure 11: Mécanismes de l'infection à <i>N. gonorrhoeae</i>	30
Figure 12: Interaction de <i>N. gonorrhoeae</i> avec le système immunitaire de l'hôte.....	33
Figure 13: Interaction de <i>N. gonorrhoeae</i> avec le système immunitaire de l'hôte (la voie du complément).....	34
Figure 14: <i>T. pallidum</i> en phase d'invasion interjonctionnelle par microscopie électronique en transmission.....	35
Figure 15: Perihépatite en vue coelioscopique	40
Figure 16: Cervicite purulente à <i>N. gonorrhoeae</i>	48
Figure 17: Conjonctivite néonatale à <i>N. gonorrhoeae</i>	49
Figure 18: Examen microscopique du pus urétral coloré par la méthode Gram	52
Figure 19: Culture d'un pus urétral sur une gélose chocolat.....	53
Figure 20: Recommandations du diagnostic de l'infection à <i>C. trachomatis</i> en fonction de l'état clinique du patient.....	55

Figure 21: Chancres syphilitiques	56
Figure 22: Macules rosées du cou et du tronc au cours d'une roséole syphilitique.....	57
Figure 23: Syphilides papuleuses du dos	58
Figure 24: Papules érythémateuses et cuivrées des paumes et des plantes	58
Figure 25: Erosions linguales en « plaques fauchées ».....	58
Figure 26: Syphilis congénitale : rash/desquamation plantaire	60
Figure 27: Aspects histologiques évocateurs d'une lymphadénite syphilitique	63
Figure 28: Prozone et zone d'équivalence	65
Figure 29: Cinétique des anticorps contre <i>T. pallidum</i> selon les différentes méthodes de détection..	67
Figure 30: Algorithmes traditionnels et inverses pour le diagnostic de la syphilis	70
Figure 31: Ancien algorithme de diagnostic de la syphilis utilisé en France	71
Figure 32: Nouvel algorithme de diagnostic de la syphilis en France	72
Figure 33: Chronologie des différents antibiotiques utilisés dans le traitement de la <i>N. gonorrhoeae</i> et les premiers cas de résistance rapportés	102
Figure 34: Pays signalant une résistance de <i>N. gonorrhoeae</i> aux céphalosporines à large spectre en 2017	104
Figure 35: Pays signalant une résistance de <i>N. gonorrhoeae</i> à l'Azithromycine en 2017	105
Figure 36: Pays signalant une résistance de <i>N. gonorrhoeae</i> à la Ciprofloxacine en 2017.....	105
Figure 37: Composants principaux et les objectifs de la surveillance	111
Figure 38: Objectifs clés de la stratégie mondiale de l'Organisation mondiale de la Santé pour le secteur de la santé contre les infections sexuellement transmissibles entre 2016-2021.....	112

Liste des tableaux

Tableau I: Autres agents bactériens responsables des infections sexuellement transmissibles et leur pouvoir pathogène	17
Tableau II: Estimation de l'incidence et de prévalence de la chlamydie uro-génitale, la gonorrhée et la syphilis au Maroc en 2015.....	22
Tableau III: Méthodes directes de détection de <i>C. trachomatis</i>	46
Tableau IV: Stratégies diagnostiques de l'infection urogénitale à <i>C. trachomatis</i>	47
Tableau V: Principaux caractères cultureux et biochimiques des espèces du genre <i>Neisseria</i>	54
Tableau VI: Cinétique et faux positifs des tests sérologiques de <i>T. pallidum</i>	66
Tableau VII: Résistance de <i>C. trachomatis</i> chez des patients ayant un échec de traitement clinique	94
Tableau VIII: Gènes et mutations associés à la résistance aux antibiotiques dans des souches de <i>Chlamydia</i> isolées chez l'homme.....	96
Tableau IX: Catégorisation des souches de gonocoque en fonction des concentrations critiques d'antibiotiques et des recommandations des sociétés savantes	97
Tableau X: Souches de <i>N. gonorrhoeae</i> à concentration minimale inhibitrice de Céftriaxone $\geq 0,5$ mg/L.....	103
Tableau XI: Évolution de la résistance des souches de <i>N. gonorrhoeae</i> isolées en 2001 et 2009 au Maroc	106



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I. RAPPEL ANATOMIQUE	4
1. Appareil génital masculin	4
2. Appareil génital féminin	6
II. ÉPIDEMIOLOGIE	9
1. Agents pathogènes	9
1.1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	9
1.1.1. Taxonomie	9
1.1.2. Caractéristiques morphologiques	10
1.1.2.1. Différentes formes	10
1.1.2.2. Enveloppe	11
1.1.3. Caractéristiques génétiques	11
1.2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
1.2.1. Taxonomie	12
1.2.2. Caractéristiques morphologiques	12
1.2.2.1. Enveloppe	12
1.2.3. Caractéristiques génétiques	13
1.3. <i>Treponema pallidum</i>	14
1.3.1. Taxonomie	14
1.3.2. Caractéristiques morphologiques	14
1.3.2.1. Enveloppe	14
1.3.3. Caractéristiques génétiques	16
1.4. Autres agents bactériens	17
2. Réservoir.....	17
3. Modes de transmission	17
3.1. Transmission sexuelle.....	17
3.2. Transmission materno-fœtale	18
3.3. Transmission directe	18
3.4. Particularités de la transmission de <i>T. pallidum</i>	18

4. Facteurs favorisants	19
5. Répartition géographique	19
5.1. À l'échelle mondiale	19
5.1.1. Incidence	19
5.1.2. Prévalence	20
5.2. À l'échelle nationale	22
III. Physiopathologie	25
1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	25
1.1. Cycle de développement	25
1.2. Réponses de l'hôte	27
1.3. Altération du cycle de développement (notion de persistance) et mécanismes d'évasion au système immunitaire	28
2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	30
2.1. Mécanismes d'infection	30
2.2. Réponse de l'hôte	31
2.3. Mécanismes d'évasion au système immunitaire	32
3. <i>Treponema pallidum</i>	34
3.1. Mécanismes d'infection	34
3.2. Réponse de l'hôte	35
3.3. Mécanismes d'évasion au système immunitaire	36
IV. DIAGNOSTIC	39
1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	39
1.1. Diagnostic clinique	39
1.1.1. Sérovars D-K	39
1.1.1.1. Manifestations cliniques chez l'homme	39
1.1.1.2. Manifestations cliniques chez la femme	39
1.1.1.3. Manifestations cliniques chez les deux sexes	40
1.1.1.4. Manifestations cliniques chez le nouveau-né	40
1.1.2. Sérovars L1-L3 : lymphogranulomatose vénérienne	41
1.2. Diagnostic paraclinique	41

1.2.1. Prélèvements bactériologiques	41
1.2.1.1. Sites de prélèvement	41
1.2.1.2. Conditions de prélèvement et de transport	43
1.2.2. Méthodes de diagnostic	43
1.2.2.1. Méthodes directes	43
1.2.2.1.1. Examen microscopique	43
1.2.2.1.2. Culture	44
1.2.2.1.3. Détection des antigènes structuraux de <i>C. trachomatis</i>	44
1.2.2.1.4. Techniques de biologie moléculaire	45
1.2.2.2. Méthodes indirectes	46
2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	47
2.1. Diagnostic clinique	47
2.1.1. Manifestations cliniques chez l'homme	47
2.1.2. Manifestations cliniques chez la femme	48
2.1.3. Manifestations cliniques chez les deux sexes	49
2.1.4. Manifestations cliniques chez le nouveau-né	49
2.2. Diagnostic paraclinique	50
2.2.1. Prélèvements bactériologiques	50
2.2.1.1. Sites de prélèvement	50
2.2.1.2. Conditions de prélèvements et de transports	51
2.2.2. Méthodes de diagnostic	52
2.2.2.1. Méthodes directes	52
2.2.2.1.1. Examen microscopique	52
2.2.2.1.2. Culture	53
2.2.2.1.3. Détection des antigènes structuraux de <i>N. gonorrhoeae</i>	54
2.2.2.1.4. Tests d'amplification des acides nucléiques	54
2.2.2.1.5. Tests biochimiques et enzymatiques	54
2.2.2.2. Méthodes indirectes	55
3. <i>Treponema pallidum</i>	55
3.1. Diagnostic clinique	55

3.1.1. Syphilis primaire	56
3.1.2. Syphilis secondaire	56
3.1.3. Syphilis latente	59
3.1.4. Syphilis tertiaire	59
3.1.5. Syphilis congénitale	59
3.1.6. Classification pragmatique	60
3.2. Diagnostic paraclinique	61
3.2.1. Prélèvements bactériologiques	61
3.2.1.1. Sites de prélèvements	61
3.2.1.2. Conditions de prélèvement	61
3.2.2. Méthodes de diagnostic	61
3.2.2.1. Méthodes directes	61
3.2.2.1.1. Examen microscopique	61
3.2.2.1.2. Détection des antigènes structuraux de <i>T. pallidum</i>	62
3.2.2.1.3. Test d'amplification des acides nucléiques.....	62
3.2.2.1.4. Anatomopathologie	62
3.2.2.2. Méthodes indirectes	63
3.2.2.2.1. Tests sérologiques non tréponémiques	63
3.2.2.2.2. Tests sérologiques tréponémiques	65
3.2.2.2.3. Tests rapides (rapid point of care tests)	67
3.2.3. Algorithmes de diagnostic	68
V. PRISE EN CHARGE	75
1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	75
1.1. Traitement des Infections par les sérovars D-K	75
1.1.1. Traitement des infections uro-génitales non compliquées	75
1.1.2. Traitement des formes compliquées	76
1.1.3. Traitement chez la femme enceinte et allaitante	76
1.1.4. Traitement des conjonctivites	76
1.1.5. Traitement de l'atteinte ophtalmique ou pulmonaire à <i>C. trachomatis</i> chez le nouveau-né	76

1.2. Traitement de la lymphogranulomatose vénérienne	77
1.3. Suivi et tests de contrôle	77
2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	77
2.1. Traitement des infections uro-génitales	77
2.2. Retraitement en cas d'échec	78
2.3. Traitement des conjonctivites néonatales à <i>N.gonorrhoeae</i>	79
2.4. Traitement de la septicémie gonococcique	79
2.5. Suivi et tests de contrôle	80
3. Co-infection <i>C.trachomatis</i> / <i>N. gonorrhoeae</i>	80
3.1. Traitement des co-infections <i>C.trachomatis</i> / <i>N. gonorrhoeae</i>	80
3.2. Éducation et prise en charge des partenaires en cas de <i>C. trachomatis</i> et de <i>N. gonorrhoeae</i>	81
4. <i>Treponema pallidum</i>	82
4.1. Traitement de syphilis précoce	82
4.2. Traitement de syphilis tardive	82
4.3. Traitement de syphilis congénitale	83
4.4. Traitement en présence de signes neurologiques, oto-rhino-laryngologique ou ophtalmologiques	83
4.5. Suivi et tests de contrôle	83
4.6. Éducation et prise en charge des partenaires	84
5. Approche syndromique	85
VI. PRÉVENTION	87
1. Mesures générales	87
2. Vaccination	87
VII. DÉPISTAGE	89
VIII. ÉMERGENCE DES RÉSISTANCES	91
1. Méthodes d'étude des résistances	91
2. <i>Chlamydia trachomatis</i>	91
2.1. Sensibilité aux antibiotiques	91
2.2. Résistance naturelle	91

2.2.1. Aminosides	92
2.2.2. Bêta-lactamines	92
2.3. Résistance acquise	93
2.3.1. Types et fréquences de résistances aux antibiotiques chez <i>C. trachomatis</i>	93
3. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	97
3.1. Sensibilité aux antibiotiques	97
3.2. Résistance naturelle	97
3.3. Résistance acquise	98
3.3.1. Mécanismes de résistance	98
3.3.1.1. Sulfonamides	98
3.3.1.2. Bêta-lactamines	98
3.3.1.3. Aminosides	100
3.3.1.4. Tétracyclines	100
3.3.1.5. Fluoroquinolones	100
3.3.1.6. Macrolides	101
3.3.2. Historique	101
3.3.3. Situation mondiale	103
3.3.4. Situation nationale	106
4. <i>Treponema pallidum</i>	107
4.1. Sensibilité aux antibiotiques	107
4.2. Résistance naturelle	107
4.3. Résistance acquise	107
4.3.1. Bêta-lactamines	107
4.3.2. Macrolides	108
4.3.3. Tétracyclines	109
IX. EFFORTS DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ CONTRE LES	
INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES	111
CONCLUSION.....	113
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	119



INTRODUCTION

Les infections sexuellement transmissibles (IST), sont des maladies causées par des agents pathogènes divers dont le principal mode de transmission est la voie sexuelle. Ces infections étaient anciennement appelées « des maladies vénériennes », provenant de Vénus, la déesse de l'amour. Cependant, à partir de 1990, l'appellation « maladies sexuellement transmissibles » est devenue d'usage courant, qui a son tour était peu à peu remplacé par «IST», puisque ce terme prend mieux en considération le caractère asymptomatique de certaines infections [1].

On connaît actuellement plus d'une trentaine de bactéries, virus et parasites qui se transmettent par voie sexuelle. Certains sont curables, d'autres sont toujours incurables ajoutant ainsi à leur gravité.

De manière générale, l'incidence de ces infections est liée à huit agents pathogènes. À côté du Human Papilloma Virus, Herpès Simplex Virus 2, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Virus de l'Hépatite B (VHB), et la *Trichomonas vaginalis*, on trouve trois agents bactériens : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum* [1].

Les agents pathogènes des IST peuvent provoquer des symptômes similaires, et la distinction entre eux est souvent difficile. La méconnaissance du diagnostic et l'absence de traitement adapté dès le début de la maladie pourraient être à l'origine de complications et de séquelles graves. De plus, la présence d'une IST non traitée qui cause une inflammation ou une ulcération augmente le risque de transmission du VIH.

En effet, ces infections représentent un problème majeur de santé publique au niveau mondial, affectant la qualité de vie, causant une morbidité et mortalité graves et augmentant les dépenses tant individuelles que nationales de manière considérable.

Ce qui rend une prise en charge appropriée des patients atteints d'IST capitale pour la santé publique, non seulement pour empêcher la survenue des complications et des séquelles, mais également pour réduire la propagation de ces maladies dans la communauté. Mais ce qui pourrait être plus efficace en matière de lutte contre les IST est l'éducation et la prévention, qui semblent être nécessaire devant l'émergence des résistances aux antimicrobiens développée par les agents pathogènes sexuellement transmis, détruisant l'efficacité de certains protocoles thérapeutiques ce qui alourdit encore plus la charge de ces infections.

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire les bactéries responsables des IST.
- Décrire l'émergence de la multirésistance chez ces bactéries.

The page features four decorative floral corner ornaments, one in each corner, framing the central text. Each ornament consists of a stylized leaf and a scroll-like flourish.

RAPPEL ANATOMIQUE

I. RAPPEL ANATOMIQUE [2]:

Les appareils génitaux masculin et féminin ont des structures internes et externes. Ces organes sont considérés comme des organes primaires ou secondaires en fonction de leur rôle. Les organes reproducteurs primaires sont appelés gonades (ovaires et testicules) et sont responsables de la production de gamètes (spermatozoïdes et ovules) et d'hormones. D'autres structures et organes reproducteurs sont considérés comme des structures secondaires et aident à la croissance et la maturation des gamètes et des descendants.

1. Appareil génital masculin :

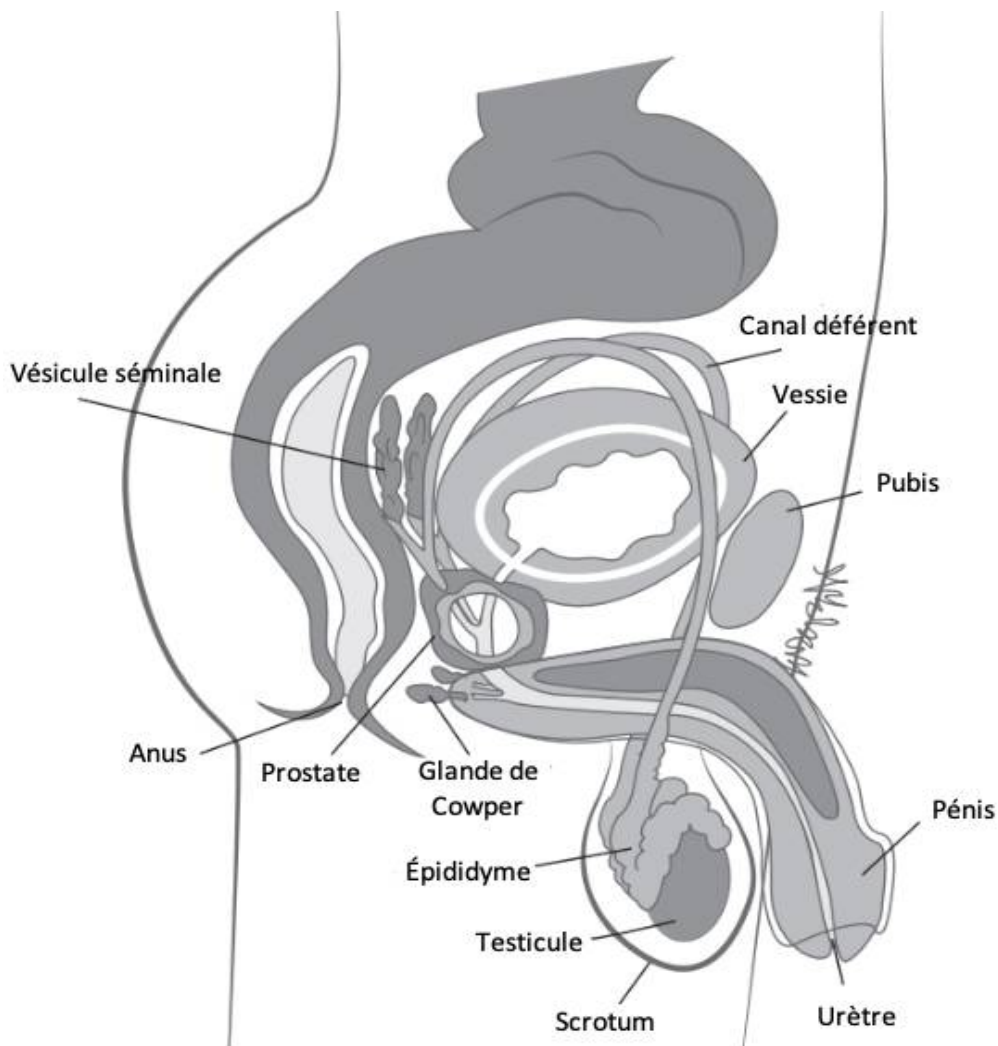


Figure 1: Schéma représentant l'appareil génital masculin [3]

L'appareil génital masculin se compose d'organes sexuels, de glandes accessoires et d'une série de systèmes de conduits qui permettent aux spermatozoïdes de sortir du corps et de féconder un ovule. Ils comprennent:

- **Le pénis:** Cet organe est composé de tissu érectile, de tissu conjonctif et de peau. L'urètre étire la longueur du pénis et permet à l'urine ou au sperme de passer à travers son ouverture externe.

- **Le scrotum:** Poche externe de peau contenant les testicules. Parce que le scrotum est situé à l'extérieur de l'abdomen, il peut atteindre des températures inférieures à celles des structures internes du corps. Des températures plus basses sont nécessaires pour le bon développement des spermatozoïdes.

- **Les testicules:** structures reproductrices primaires mâles qui produisent des gamètes mâles (sperme) et des hormones sexuelles.

- **L'épididyme:** Système de canaux qui reçoivent le sperme immature des testicules. C'est une structure nécessaire pour développer des spermatozoïdes immatures et héberger des spermatozoïdes matures.

- **Le canal déférent:** un conduit musculo-fibreux lié à l'épididyme et fournit une voie pour que les spermatozoïdes se déplacent de l'épididyme à l'urètre.

- **Les vésicules séminales:** glandes qui produisent du liquide pour nourrir et fournir de l'énergie aux spermatozoïdes. Les tubes menant des vésicules séminales rejoignent le canal déférent pour former le canal éjaculateur.

- **Le conduit éjaculatoire:** conduit formé par l'union du canal déférent et des vésicules séminales. Chaque canal éjaculateur se vide dans l'urètre.

- **La prostate:** glande qui produit un liquide alcalin laiteux qui augmente la motilité des spermatozoïdes. Le contenu de la prostate se vide dans l'urètre.

- **L'urètre:** Tube qui s'étend de la vessie à travers le pénis. Ce canal permet l'excrétion des fluides reproductifs (sperme) et de l'urine du corps. Les sphincters empêchent l'urine de pénétrer dans l'urètre pendant le passage du sperme.

- **Les glandes de Cowper ou glandes bulbo-urétrales** : petites glandes situées à la base du pénis. En réponse à une stimulation sexuelle, ces glandes sécrètent un liquide alcalin qui aide à neutraliser l'acidité du vagin et de l'urine dans l'urètre.

2. Appareil génital féminin :

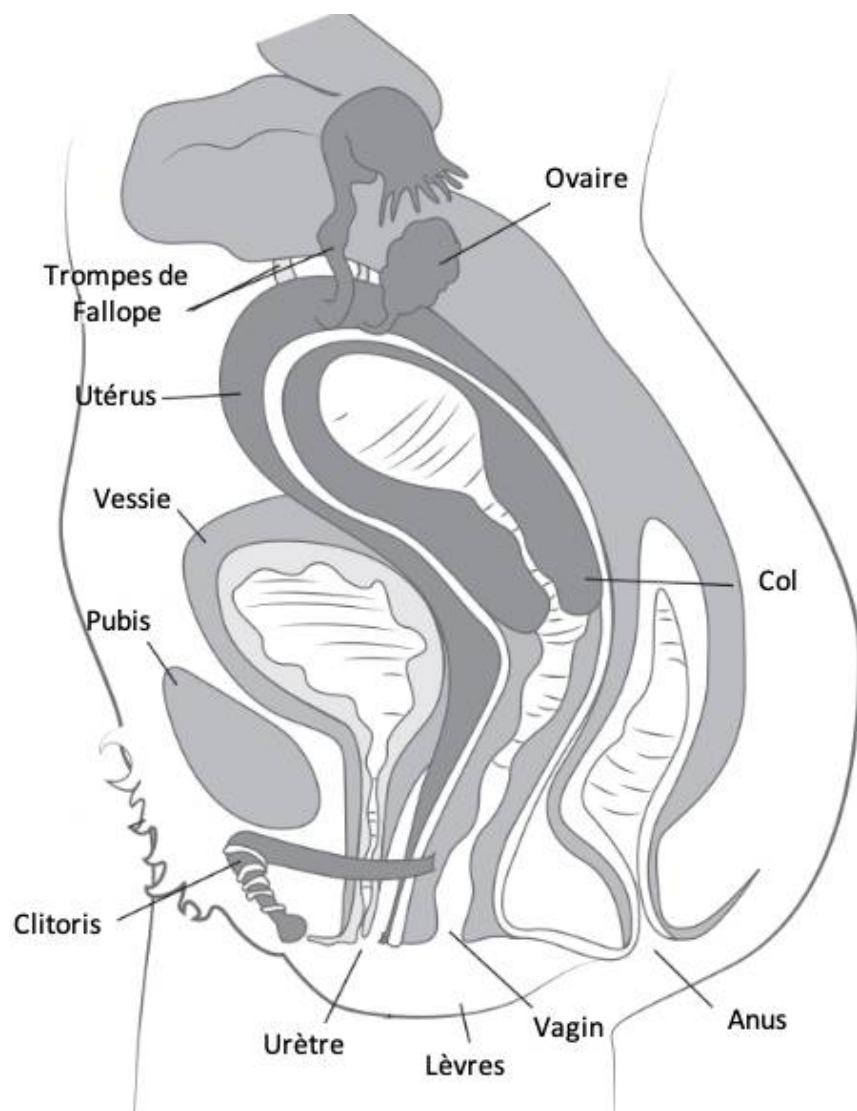


Figure 2: Schéma représentant l'appareil génital féminin [3]

L'appareil génital féminin est composé d'organes qui à la fois permettent la fécondation et soutiennent le développement embryonnaire. Ils comprennent:

- **Les grandes lèvres** : structures externes plus grandes, semblables à des lèvres, qui recouvrent et protègent d'autres structures reproductives.

- **Les petites lèvres** : petites structures externes semblables à des lèvres trouvées à l'intérieur des grandes lèvres. Elles protègent le clitoris, l'urètre et l'ouverture vaginale.

- **Le clitoris** : Organe sexuel sensible situé dans la région supérieure de l'ouverture vaginale, il contient des milliers de terminaisons nerveuses sensorielles qui répondent à la stimulation sexuelle et favorisent la lubrification vaginale.

- **Le vagin** : canal musculo-fibreux menant du col à la partie externe du canal vaginal.

- **Le col** : ouverture de l'utérus. Cette structure solide et étroite se dilate pour permettre aux spermatozoïdes de s'écouler du vagin dans l'utérus.

- **L'utérus** : organe interne qui abrite et nourrit les gamètes femelles après la fécondation. Un placenta, qui renferme un embryon en croissance, se développe et se fixe à la paroi utérine pendant la grossesse. Un cordon ombilical s'étend du fœtus à son placenta pour fournir les nutriments d'une mère à un bébé à naître.

- **Les trompes de Fallope** : trompes utérines qui transportent les ovules des ovaires à l'utérus. Les ovules fertiles sont libérés des ovaires dans les trompes de Fallope pendant l'ovulation et généralement fécondés à partir de là.

- **Les ovaires** : structures reproductrices primaires qui produisent des gamètes femelles et des hormones sexuelles. Il y a un ovaire de chaque côté de l'utérus.

The page features four decorative floral corner ornaments, one in each corner, rendered in a dark purple color. Each ornament consists of a central floral motif with several curved, leaf-like elements extending outwards, creating a symmetrical, scroll-like pattern.

ÉPIDEMIOLOGIE

II. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1. Agents pathogènes :

1.1. *Chlamydia trachomatis* :

1.1.1. Taxonomie [4] :

L'ordre des *Chlamydiales* comprend à l'heure actuelle, 8 familles dont les *Chlamydiaceae*. La nouvelle taxonomie ne reconnaît qu'un seul genre ; *Chlamydia* avec 9 espèces dont *Chlamydia trachomatis*. Elle l'en existe 19 sérovars groupés en 2 biovars ; trachoma et lymphogranuloma venereum (LGV)

Le biovar trachoma comprend 15 sérovars : A, B, Ba et C (impliqués dans le trachome), D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J et K (impliqués dans les infections oculaires et urogénitales). Le biovar LGV comprend 4 sérovars : L1, L2, L2a et L3.

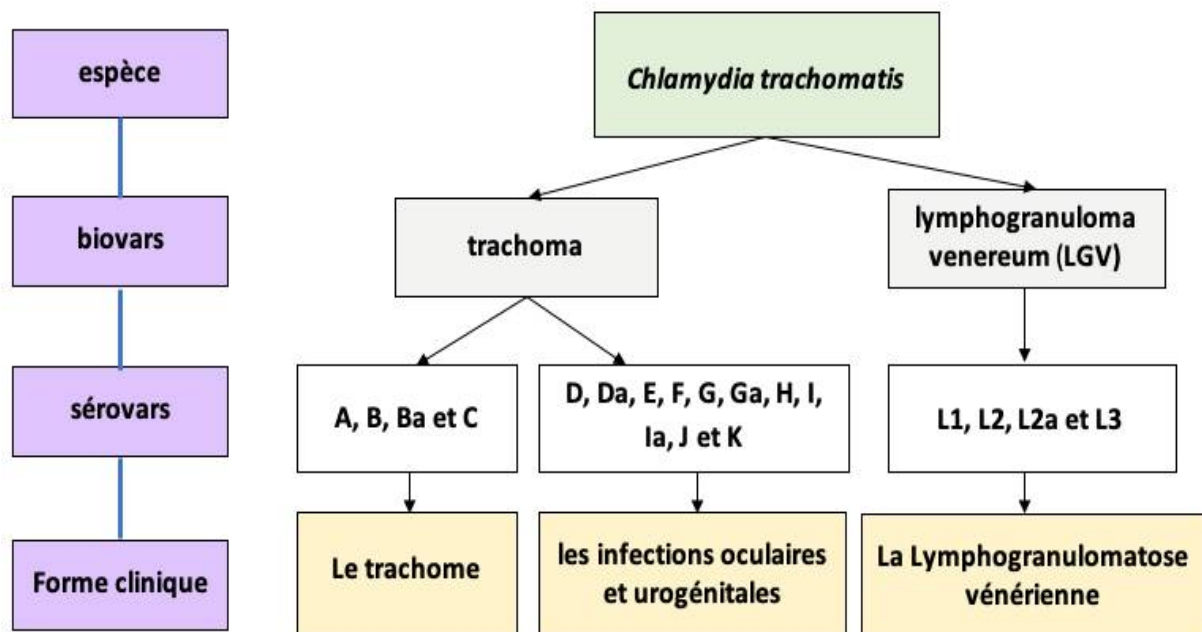


Figure 3: Taxonomie de *C. trachomatis* et pathologies provoquées par ses différents sérovars [originale]

1.1.2. Caractéristiques morphologiques :

C. trachomatis est une bactérie intracellulaire obligatoire, qui a un tropisme préférentiel pour les cellules épithéliales des tissus génitaux et oculaires [5].

1.1.2.1. Différentes formes :

Elle existe sous deux formes principales, le corps élémentaire (CE), le corps réticulé (CR), et une forme accessoire appelée corps intermédiaire (CI).

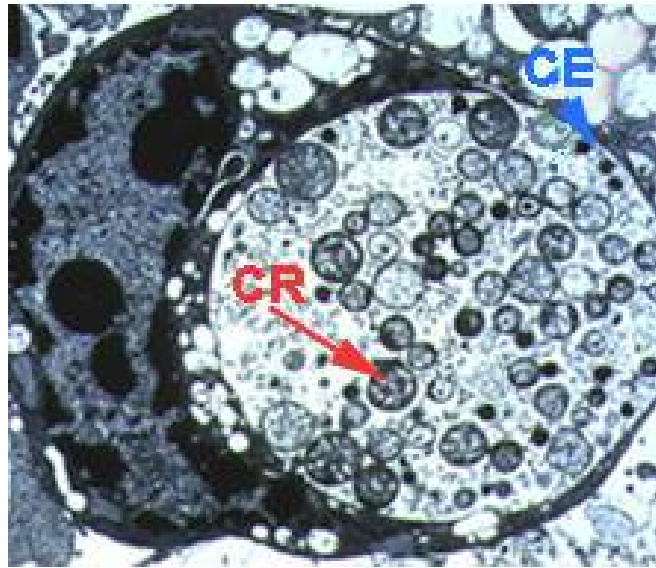


Figure 4: Différentes formes de *C. trachomatis* dans une cellule infectée [6]

De forme sphérique, le CE est de petite taille (200 à 400nm de diamètre), dense aux électrons et possède un nucléoïde excentré. Le CE, adapté au transit extracellulaire, est incapable de se multiplier et constitue la forme infectieuse de la bactérie. Le CR est plus gros que le CE (800 à 1000 nm). Il est limité par une membrane plus souple que celle du CE et contient un nucléoïde fibrillaire. Le CR, adapté au milieu intracellulaire, est non infectieux et constitue la forme métaboliquement active de la bactérie. Le CI constitue la forme de passage entre le CR et le CE. Une quatrième forme, représentée par le corps aberrant (CA), est observée dans certaines conditions de culture et correspond à une forme altérée viable, mais non cultivable qui serait responsable de la persistance de l'infection [7].

1.1.2.2. Enveloppe :

Les *Chlamydiae* possèdent une structure cellulaire à Gram négatif composée d'une membrane cytoplasmique (ou membrane interne) et d'une membrane externe contenant du lipopolysaccharide (LPS), séparée par un espace périplasmique [8].

De nombreuses protéines transmembranaires ont été identifiées, comme la protéine majeure de la membrane externe appelée (MOMP) pour Major Outer Membrane Protein, qui est une protéine impliquée dans le maintien de la rigidité de la membrane chlamydiale, la résistance au stress osmotique et mécanique, la fixation à la cellule épithéliale humaine et fonctionne comme une porine permettant de fournir au corps chlamydial des nutriments une fois que les bactéries ont envahi la cellule humaine [9].

C'est un immunogène puissant. Elles portent des épitopes ayant des spécificités de genre, d'espèce, et de sérovar. De ce fait la MOMP est le principal candidat pour un vaccin.

Des variations nucléotidiques dans la MOMP ont été mises en évidence et auraient pour origine une pression de sélection immunitaire.

A côté de ces protéines riches en cystéines, il existe d'autres protéines désignées d'après leur masse moléculaire. Certaines ont été identifiées comme les protéines de stress, heat shock protein (Hsp) 60 qui serait associée à la réponse d'hypersensibilité retardée dans les infections chroniques et Hsp70 qui jouerait un rôle dans l'attachement de la bactérie à la cellule hôte [7].

1.1.3. Caractéristiques génétiques :

Comme c'est le cas pour d'autres bactéries intracellulaires pathogènes pour l'homme, le génome des *Chlamydia* est extrêmement petit. La taille du génome est estimée à 1045 kilopaire de bases (kpb). La capacité codante est d'environ 600 protéines. L'étude du génome a montré que les parties codantes étaient réparties uniformément sur le chromosome, sans duplication de grandes parties du génome, souvent rencontrées chez les bactéries [7]. Ce génome réduit s'explique par l'utilisation des ressources présentes dans la cellule, notamment grâce à divers transporteurs membranaires. L'un d'eux, l' adénosine triphosphate-adénosine biphosphate (ADP-ATP) translocase, qui permet à la bactérie d'utiliser l'ATP de la cellule hôte, a transformé les *Chlamydia* en de véritables parasites d'énergie [10].

C. trachomatis possède, dans presque toutes les souches, un plasmide circulaire à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin de 7,5 kpb dit cryptique. L'identification de souches cliniques de *C. trachomatis* dépourvues de ce plasmide montre qu'il n'est pas nécessaire au développement et au caractère infectieux de la bactérie [11].

1.2. *Neisseria gonorrhoeae* :

1.2.1. Taxonomie :

Au sein de la famille des *Neisseriaceae*, on distingue deux genres d'intérêt médical : le genre *Kingella* et le genre *Neisseria*. 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*...) [12].

C'est une diplocoque cocci Gram négatif, ayant des bords adjacents aplatis, donnant l'aspect de « grains de café » [13]. Elle infecte les muqueuses génitale, rectale, pharyngienne et conjonctivale, certaines souches ont le potentiel de dissémination et être à l'origine d'une symptomatologie inflammatoire des articulations, le cœur et la peau [14].

1.2.2. Caractéristiques morphologiques :

1.2.2.1. Enveloppe [15] :

Elle a une enveloppe cellulaire caractéristique composée d'une membrane cytoplasmique, un espace périplasmique contenant les peptidoglycanes (PG) et la membrane externe contenant du lipo-oligosaccharide (LOS), qui est similaire au LPS d'autres bactérie Gram négatif, sauf qu'elle n'a pas la caractéristique polymérique de l'antigène O du LPS.

N. gonorrhoeae dispose de plusieurs structures membranaires, qui interviennent à la pathogénèse, notamment :

- Le pilus de type IV qui est une longue mince fibre qui se prolonge à l'extérieur de l'enveloppe cellulaire. C'est une structure dynamique qui se rétracte, un mécanisme très important dans l'infection à *N. gonorrhoeae*.

- Les protéines d'opacité (Opa) sont une famille de protéines de la membrane externe dont l'expression de chacune est contrôlée par des événements moléculaires indépendants qui activent ou non l'expression de chaque gène *opa*. Une seule cellule bactérienne peut n'exprimer aucune protéine Opa, une seule ou une combinaison de plusieurs.
- La porine de la membrane externe PorB permet aux petites molécules de pénétrer dans le périplasma. La protéine modifiable de réduction (Rmp) est associée au PorB et déclenche des anticorps qui bloquent la liaison des anticorps anti-PorB.
- Des pompes d'efflux (FarA–FarB–MtrE, NorM, MtrC–MtrD–MtrE, MacA–MacB–MtrE et MtrF) ont une spécificité de substrat variable et de nombreux rôles dans la pathogénèse, y compris l'élimination des molécules toxiques rencontrées lors de l'infection et l'exportation d'antimicrobiens (jouant le rôle de déterminants de la résistance).
- Les trois complexes piègeurs de fer (LpbA–LpbB, HpuA–HpuB et TbpA–TbpB) sont nécessaires pour obtenir le fer de l'hôte.

1.2.3. Caractéristiques génétiques :

N. gonorrhoeae a un seul chromosome circulaire d'environ 2.2 mégapaire de bases (Mpb) codant environ (2 200–2 500) protéines. C'est environ la moitié de la taille du génome de *E. Coli*, reflétant ainsi l'adaptation stricte de *N. gonorrhoeae* à la vie dans sa niche muqueuse [16].

De plus, *N. gonorrhoeae* a la capacité d'acquérir et d'intégrer de l'ADN supplémentaire par transfert génétique horizontal, essentiellement médiée par les pilus de type IV. Ce processus est possible tout au long de la vie de la *N. gonorrhoeae* mais ne se produit à haute fréquence qu'avec d'autres espèces de *Neisseria* [17]. Cette capacité de la *N. gonorrhoeae* à transférer de l'ADN constitue la base d'émergence de résistance chez cette bactérie et facilite sa propagation entre les différentes souches [18].

Presque toutes les souches gonococciques (96%) contiennent un plasmide cryptique qui peut être un support génétique de pénicillinase.

Plusieurs plasmides de tailles différentes codant des pénicillinases ont été décrits chez *N. gonorrhoeae* et nommés d'après leur origine épidémiologique [19].

1.3. *Treponema pallidum* :

1.3.1. Taxonomie [20]:

Treponema pallidum appartient à l'ordre des *Spirochaetes* qui comprend également les genres *Borrelia* et *Leptospira*. *T. pallidum* est l'un des quatre agents pathogènes humains reconnus dans le genre *Treponema* :

- *T. carateum* est l'agent de la "pinta" ou "caraté" observé épisodiquement en Amérique centrale et du sud, et ne constitue pas un problème de santé publique.
- *T. pallidum* avec ses trois sous-espèces :
 - *T. pallidum* sous-espèce *pallidum* ou "tréponème pâle", agent de la syphilis vénérienne,
 - *T. pallidum* sous-espèce *pertenue*, l'agent du "pian" de distribution tropicale et subtropicale.
 - *T. pallidum* sous-espèce *endemicum*, l'agent de la syphilis endémique non vénérienne ou "bejel", limitée aux régions désertiques.

1.3.2. Caractéristiques morphologiques :

1.3.2.1. Enveloppe :

Comme tous les *Spirochaetes*, *T. pallidum* se compose d'un cylindre protoplasmique et d'une membrane cytoplasmique délimitée par un mince sacculus de PG et une membrane externe. Habituellement décrit en forme de spirale, *T. pallidum* est en fait en forme d'onde plane similaire à *Borrelia burgdorferi*, l'agent causal de la maladie de Lyme [21].

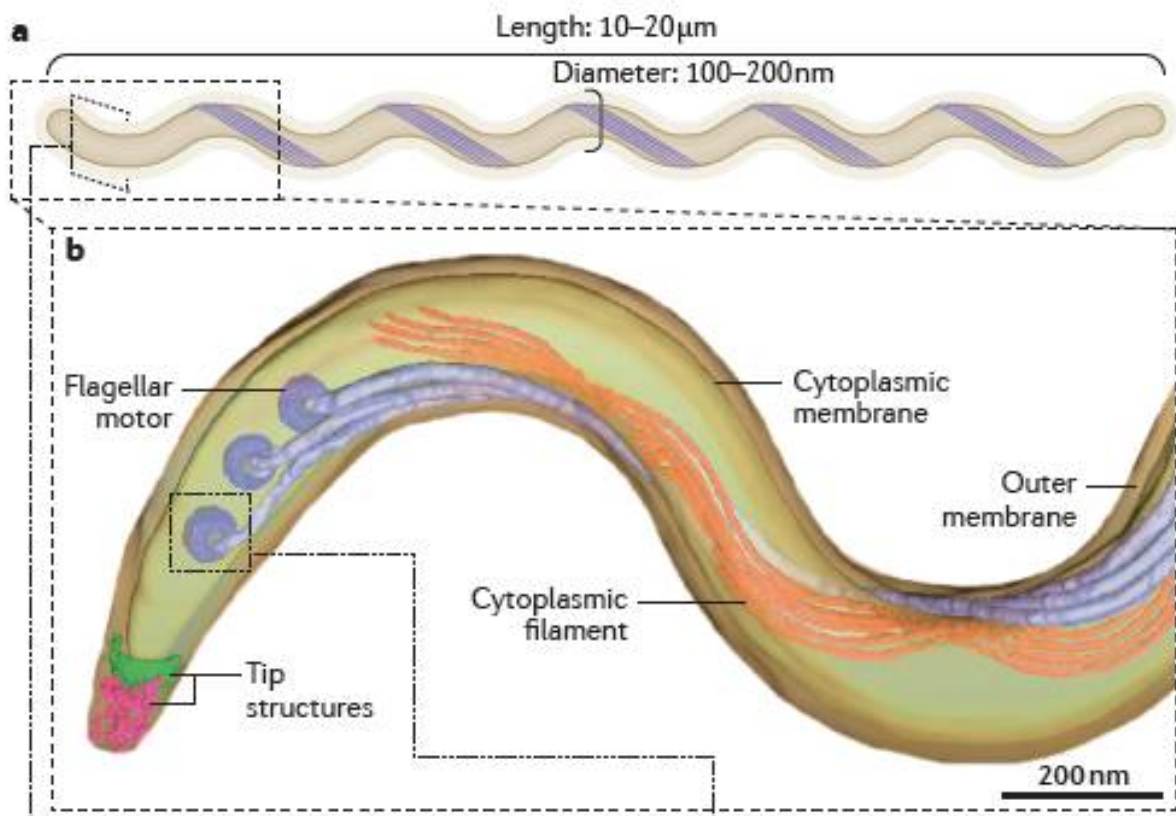


Figure 5: Structure de *T. pallidum* [21]

Les filaments flagellaires périplasmiques, une caractéristique morphologique déterminante des *Spirocheates*, proviennent de nanomoteurs situés à chaque pôle et s'enroulent autour du cylindre au sommet du PG, se chevauchant au milieu de la cellule. La force exercée par les filaments rigides contre les PG élastiques déforme le sacculus pour créer la morphologie à ondes plates du spirochète [22].

La membrane externe de *T. pallidum* est dépourvue de LPS et a une composition de phospholipides nettement différente de celle des membranes externes des bactéries à Gram négatif typiques [23].

La membrane externe de *T. pallidum* contient peu de protéines transmembranaires, limitant son antigénicité. Certaines ont été identifiées grâce au séquençage génomique vu la fragilité de la bactérie qui ne peut pas être cultivée [24], citant:

- Les lipoprotéines sont parmi les principaux antigènes de *T. pallidum*. Bien qu'elle sont abondamment exprimées, ces molécules résident principalement sous la surface. La TP0751 appelée également pallilysin et la Tpp17 sont des exemples de lipoprotéines exposées à la surface [25].
- β -barrel assembly machinery A (BamA) appelée également TP0326 est le composant central de la machine moléculaire qui catalyse l'insertion de protéines de membrane externe nouvellement exportées [26,27].
- Les protéines (Tpr) pour *T. pallidum proteins repeat* (TprA-TprL) qui permettent d'importer les besoins nutritionnels de la bactérie dans l'espace périplasmique à partir du sang et des fluides corporels [26,27].
- Des transporteurs de nutriments types ABC, ECF et TRAP et le symporteur TP0265 [28].
- Les lipides induisent également des réponses immunitaires dans l'infection à *T. pallidum*. Les tests sérologiques non tréponémiques sont largement utilisés dans le diagnostic de la syphilis. ils détectent les anticorps anti-cardiolipine, phosphatidyl choline, et complexes de cholestérol [29].

1.3.3. Caractéristiques génétiques :

T. pallidum possède l'un des plus petits génomes bactériens, un chromosome circulaire avec environ 1,14 Mbp, codant environ 1041 protéines, ainsi que de l'ADN plasmidique circulaire d'environ 11,4kbp [30,31].

Le séquençage du génome a joué un rôle important dans la compréhension des fonctions et des facteurs de virulence de la bactérie. Cette dernière est caractérisée par un manque frappant de capacités métaboliques, indiquant que ce pathogène est hautement adapté et extrêmement dépendant sur l'hôte mammifère [31].

De plus, il y a une similitude élevée entre les quelques génomes de *T. pallidum* séquencés. Il n'y a pas de mécanismes de transfert horizontal de gènes décrit [32].

1.4. Autres agents bactériens :

Tableau I: Autres agents bactériens responsables des IST et leur pouvoir pathogène [33]

Agents bactérien	Pouvoir pathogène
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Homme : urétrite non-gonococcique Femme : vaginose bactérienne, inflammation pelvienne
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Homme : urétrite non-gonococcique Femme : vaginose bactérienne, inflammation pelvienne
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Femme : vaginose bactérienne, inflammation pelvienne
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Chancres mou Les 2 sexes : adénopathies, ulcération inguinale et uro-génital
<i>Klebsiella granulomatis</i>	Donovanose (granulome inguinal) Les 2 sexes : adénopathies, ulcération inguinale et uro-génital
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Les 2 sexes : sepsis néonatal, méningite
<i>Shigella</i> *	Les 2 sexes : entérocolite
<i>Salmonella</i> *	Les 2 sexes : entérocolite
<i>Campylobacter</i> *	Les 2 sexes : entérocolite

* Agents qui se transmettent exclusivement par voie orale et anale

2. Réservoir:

L'être humain est le seul réservoir naturel de ces agents étiologiques des IST [33].

3. Modes de transmission :

3.1. Transmission sexuelle:

La transmission des IST est principalement sexuelle par voie vaginale, anale ou orale suite à un rapport non protégé. Pendant les relations sexuelles vaginales, les taux de transmission des hommes aux femmes sont plus élevés que des femmes aux hommes. L'éjaculat des hommes infectés contient des millions de bactéries, injectées efficacement dans l'organisme. Ce risque augmente avec le nombre de rapports et de partenaires infectées [34].

À noter, que ces infections amplifient le risque d'acquisition et de transmission du VIH et de plusieurs autres IST, les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement compris, mais impliquent probablement des facteurs tels que l'inflammation, la destruction de la muqueuse et des écoulements [35].

3.2. Transmission materno-fœtale :

Les femmes infectées peuvent efficacement transmettre l'infection à leurs enfants lors du passage de la filière génitale infectée pendant l'accouchement (intrapartum), mais pas pendant la grossesse [36].

3.3. Transmission directe :

Cependant d'autres modes de transmission sont possibles, notamment une contamination conjonctivale résultant le plus souvent d'une auto-inoculation par manuportage à partir d'une infection génitale préexistante [37]. Des transmissions intrafamiliales par vêtement souillés on était décrites chez les jeunes filles prépubères [38].

3.4. Particularités de la transmission de *T. pallidum* :

Elle a une transmission presque toujours sexuelle (95% des cas), à partir des exsudats provenant d'un partenaire infecté. Les bactéries pénètrent directement dans les membranes muqueuses ou pénètrent par les abrasions au niveau de la peau, qui est moins fortement kératinisée dans les zones périgénitales et périanales que la peau ailleurs. Le risque de transmission après un contact avec une lésion est d'environ 30%. Les lésions guéries ne sont pas infectieuses [39].

Elle peut être transmise également de la mère à l'enfant par voie transplacentaire à partir du quatrième mois de la grossesse et par voie transfusionnelle mais cette dernière est exceptionnelle. Le risque de transmission verticale varie de 10 % à plus de 70 % en fonction du stade de la maladie chez la mère [40].

4. Facteurs favorisants :

Les observations ont identifié un certain nombre de facteurs, établis et nouveaux, comme importants pour expliquer les taux élevés d'IST, ces facteurs comprennent ; l'origine ethnique, l'âge, le sexe, l'orientation sexuelle, les comportements sexuels y compris des rapports sexuels à un âge précoce, les partenaires sexuels multiples, la non-utilisation de barrières contraceptives, les disparités économiques et d'accès aux services, ainsi que les caractéristiques intrinsèques des agents pathogènes [41].

5. Répartition géographique :

5.1. À l'échelle mondiale [42]:

5.1.1. Incidence :

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), Il est estimé que le taux d'incidence mondial en 2016 de :

- La chlamydie urogénitale est de 34 cas pour 1000 femmes (95% d'intervalle de confiance (IC) : 25–45) et 33 pour 1000 hommes (95% IC: 21–48).
- La gonorrhée est de 20 pour 1000 femmes (95% IC: 14–28) et 26 pour 1000 hommes (95% IC: 15–41).
- La syphilis est de 1,7 pour 1000 femmes (95% IC: 1,4–2,0) et 1,6 pour 1000 hommes (95% IC: 1,3–1,9).

La Région des Amériques de l'OMS avait le taux d'incidence le plus élevé de chlamydie et de syphilis chez les femmes et les hommes, tandis que la région africaine de l'OMS avait les taux d'incidence les plus élevés de gonorrhée chez les femmes et les hommes.

Ces taux d'incidence se traduisent à l'échelle mondiale par 127,2 millions (95% IC: 95,1–165,9) nouveaux cas de chlamydie urogénitale, 86,9 millions (95% IC: 58,6–123,4 millions) nouveaux cas de gonorrhée et 6,3 millions (95% IC: 5,5–7,1 millions) nouveaux cas de syphilis chez les femmes et les hommes âgés de 15 à 49 ans en 2016. L'ensemble des trois infections représentaient 220,4 millions de nouvelles infections chez les adultes de 15 à 49 ans en 2016.

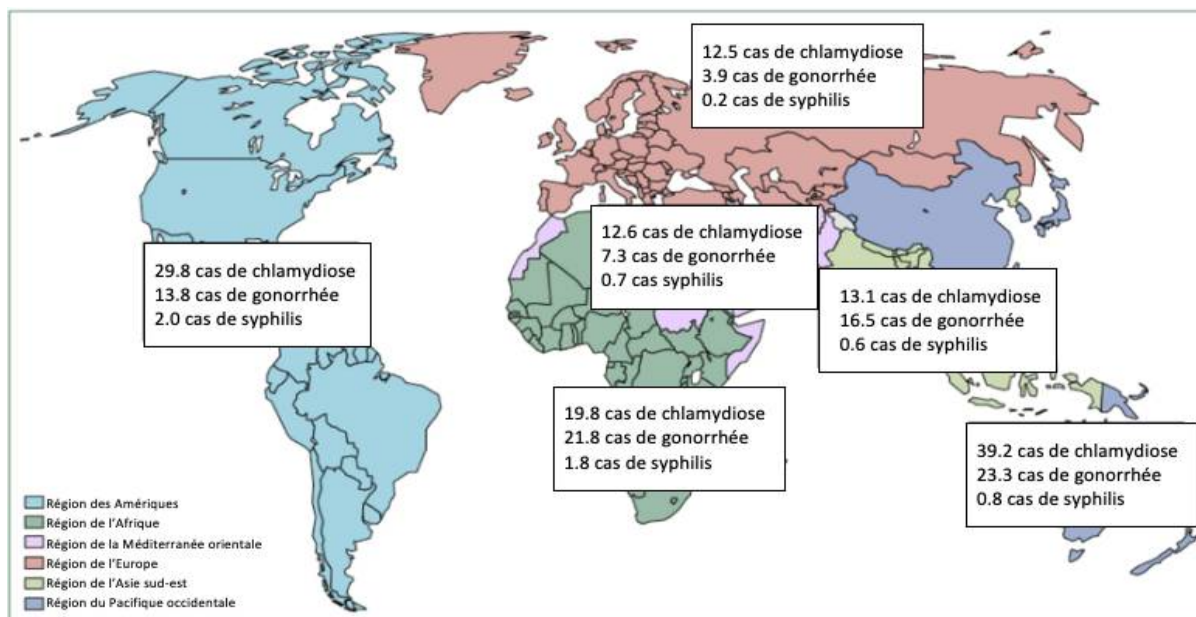


Figure 6: Estimations de nouveaux cas en millions de chlamydie urogénitale, gonorrhée et syphilis en 2016, par région de l'OMS.

Adapté à partir de [42,43]

5.1.2. Prévalence :

D'après les données de 2016, la prévalence globale de la chlamydie urogénitale est de 3,8% chez les femmes et de 2,7% chez les hommes. Les taux les plus élevés étaient enregistrés aux Amériques et en Afrique. Le nombre de nouveau cas par an continue d'augmenter dans le monde, cela est probablement due à une infection asymptomatique et à un traitement du partenaire inadéquat.

La prévalence mondiale de la gonorrhée est passée de 0,8% chez les femmes et 0,6% chez les hommes en 2012 à 0,9% chez les femmes et 0,7% chez les hommes en 2016, et varie selon la région géographique, avec les taux les plus élevés en Afrique, aux Amériques et les régions du Pacifique occidental.

Bien que *N.gonorrhoeae* provoque un large éventail de maladies chez les hommes et les femmes, la surveillance dans de nombreux pays repose sur le signalement syndromique des écoulements urétraux chez l'homme. Ainsi, les chiffres actuels sous-estiment la véritable charge de morbidité à l'échelle mondiale.

Par ailleurs, on décrit une évolution progressive en baisse de l'incidence de la syphilis depuis 1995, attribuable à une augmentation des efforts du dépistage et du traitement. Néanmoins, la syphilis représente toujours une partie importante de la charge mondiale des IST, avec une prévalence particulièrement élevée chez les professionnels de sexe (séroprévalence médiane de 3,2%) et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (6% de séroprévalence).

L'Europe occidentale, les États-Unis et la Chine ont connu une forte augmentation de la syphilis, et la maladie est restée endémique dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

La réduction de la syphilis et l'élimination de la transmission de la mère à l'enfant sont incluses dans les objectifs stratégiques mondiaux de l'OMS en matière d'IST.

Les estimations de la prévalence et de l'incidence en 2016 étaient similaires à ceux de 2012, aussi bien au niveau mondial qu'au niveau régional, ce qui montre que les IST sont toujours endémiques dans le monde entier.

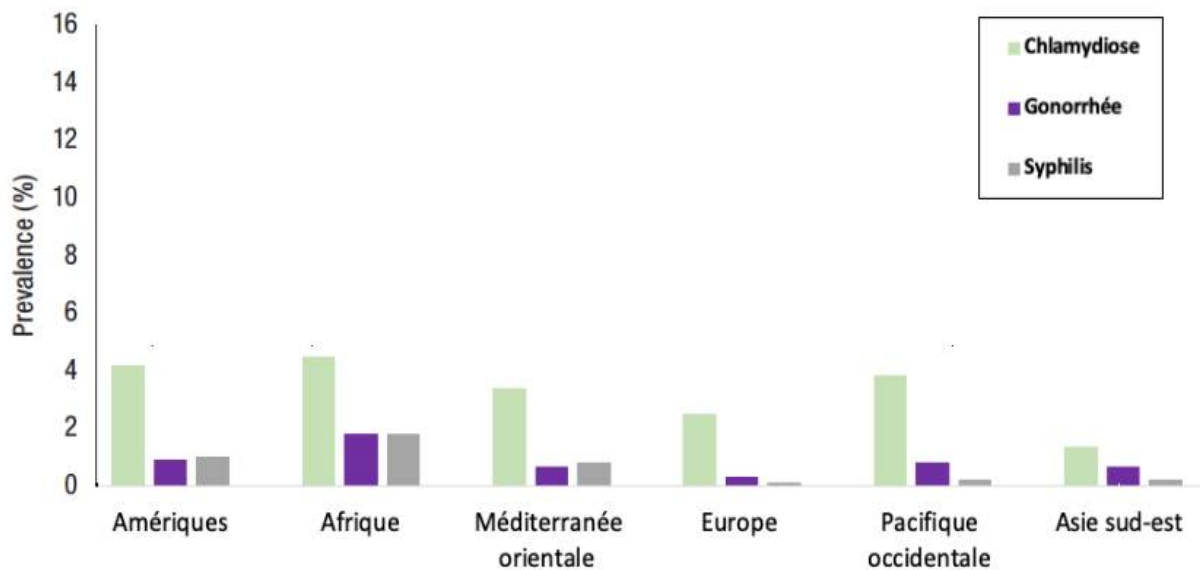


Figure 7: Estimations régionales de l'OMS de la prévalence (%) de la gonorrhée, la chlamydiae et la syphilis en 2016 chez les hommes [42]

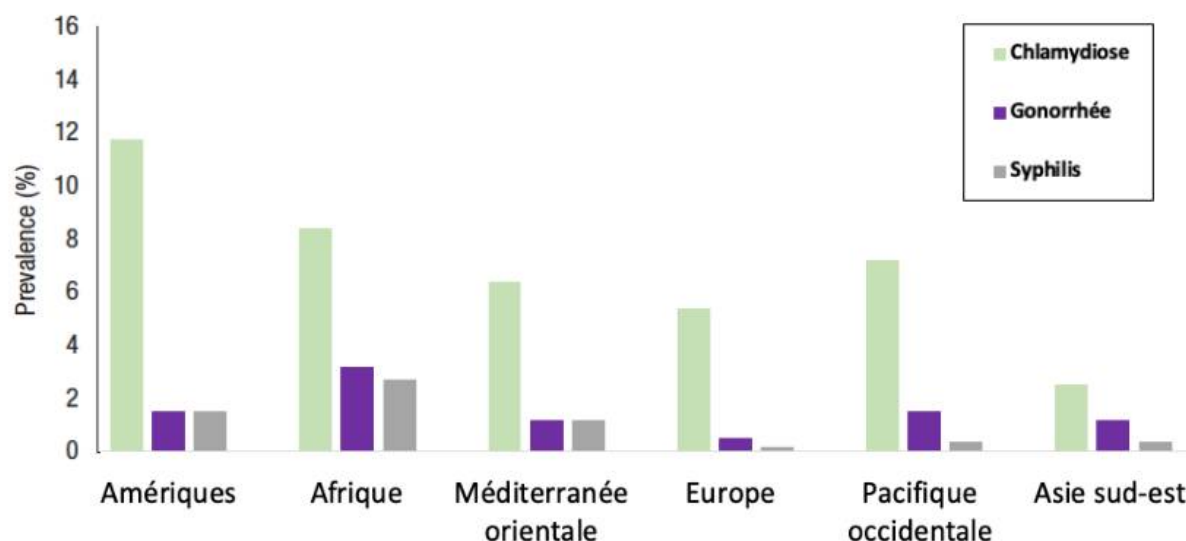


Figure 8: Estimations régionales de l'OMS de la prévalence (%) de la gonorrhée, la chlamydie et la syphilis en 2016 chez les femmes [42]

5.2. À l'échelle nationale :

Le Maroc enregistre environ 400 000 nouveaux cas d'IST par le biais des établissements de santé publique chaque année, grâce au système de déclaration obligatoire, mais on estime que la véritable charge est beaucoup plus élevée en raison des cas non déclarés. Parmi les cas d'IST signalés, environ 15% sont des écoulements urétraux chez les hommes, les deux tiers sont des cervicites et des vaginites chez les femmes, avec un plus petit nombre d'ulcères génitaux, de condylomes, d'hépatites et d'autres IST chez les hommes et les femmes. 65% sont des jeunes adultes de 20 à 40 ans [44].

Tableau II: Estimation de l'incidence et de prévalence de la chlamydie uro-génitale, la gonorrhée et la syphilis au Maroc en 2015 [45,46]

	Chlamydie uro-génitale		Gonorrhée		Syphilis
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Femmes
Nombre de nouveau cas	314 032 (186076-559133)	291 908 (161064-524 270)	112 013 (28700-304333)	79 598 (23918-256 206)	21 675 (10612-37198)
Prévalence %	3.0% (1.7-5.1%)	3.8% (2.1-6.4%)	0.32% (0.12-0.87%)	0.37% (0.14-1.0%)	0.56% (0.3-1.0%)

Etant donné le manque de données sur la prévalence de la syphilis chez les hommes dans la majorité des pays, il est supposé que la prévalence chez les hommes âgés de 15 à 49 ans dans tout le pays était égale à la prévalence chez les femmes fréquentant les soins prénatals et les femmes adultes (comme dans les estimations mondiales de l'OMS) [47].

On constate une baisse de la prévalence de la chlamydie, la gonorrhée et de la syphilis d'environ 27%, 41% et 59% respectivement, entre 1995 à 2015. Ces diminutions sont probablement attribuables à une combinaison de facteurs associés à la réponse élargie au VIH/IST, l'amélioration du signalement des cas traités (de 41–46% en 1995 à 46–77% en 2015) et la baisse des comportements sexuels à risque (non-utilisation de préservatifs lors de rapports sexuels), en partie grâce aux services de dépistage et de conseil pour le VIH.

En effet, le Maroc a adopté le traitement par approche syndromique en 1998 [48] et a standardisé ses protocoles facilitant ainsi une meilleure planification des besoins en médicaments et en diagnostic et éventuellement une amélioration de l'accès des patients aux soins. Des améliorations plus récentes peuvent être liées à l'introduction de l'assurance maladie obligatoire en 2004, bien qu'officiellement le traitement des IST est gratuit dans le secteur public depuis 1995 [45].



PHYSIOPATHOLOGIE

III. Physiopathologie :

1. *Chlamydia trachomatis* :

1.1. Cycle de développement :

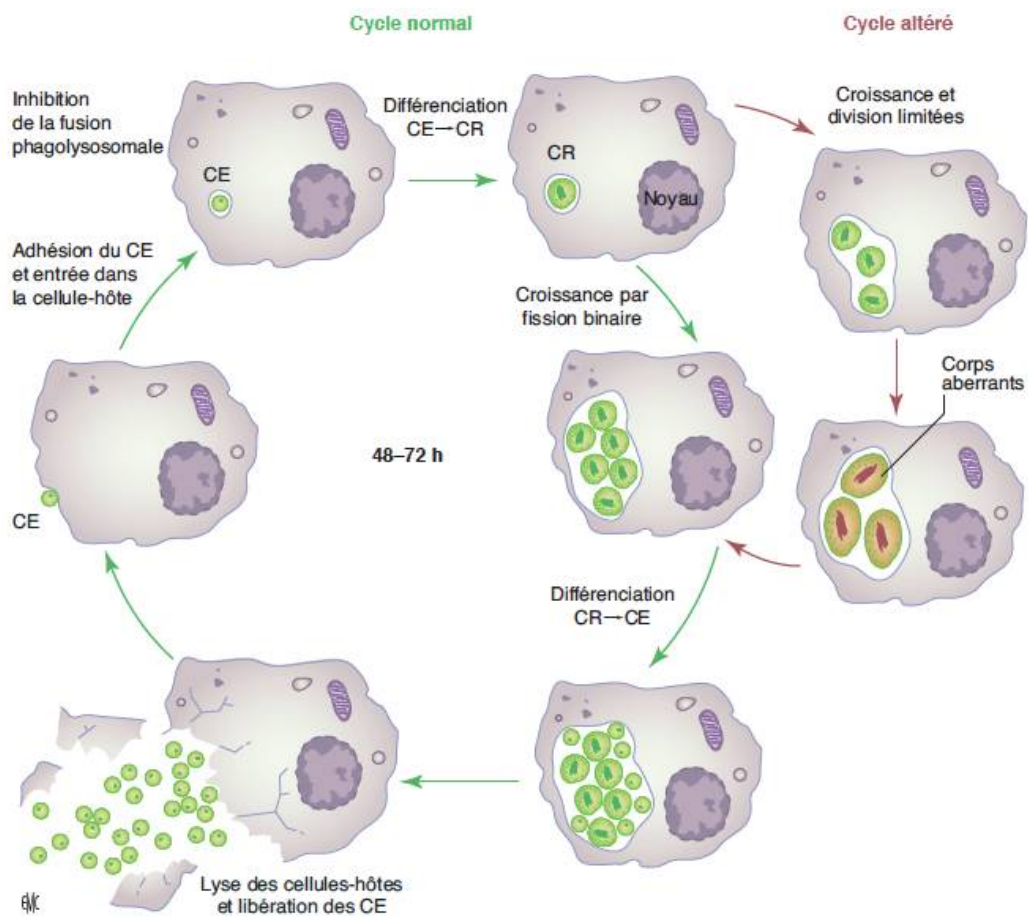


Figure 9: Schéma représentant le cycle de développement des *Chlamydiae* [49].

Le cycle de développement est identique pour toutes les espèces avec quelques différences de morphologie entre les inclusions.

Le cycle peut être divisé en plusieurs étapes :

La liaison des CE aux cellules hôtes est initiée par la formation d'un pont trimoléculaire entre les adhésines bactériennes, les récepteurs hôtes et les PG de l'héparane sulfate [50].

Ensuite, des effecteurs T3SS pour système de sécrétion de type III pré-synthétisés sont injectés dans la cellule hôte, dont certains déclenchent des réarrangements cytosquelettiques pour faciliter l'internalisation et/ou initier une signalisation mitogénique pour établir un état anti-apoptotique [51].

L'internalisation s'achève par la formation d'une inclusion dans le cytoplasme de la cellule-hôte, qui se dissocie rapidement de la voie endolysosomale canonique [52].

La synthèse des protéines bactériennes commence, les CE se convertissent en CR et les protéines membranaires d'inclusion (Inc) nouvellement sécrétées favorisent l'acquisition de nutriments en redirigeant les vésicules exocytaires en transit de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique. L'inclusion naissante est transportée, probablement par une protéine Inc, le long des microtubules jusqu'au centre d'organisation des microtubules ou centrosome [53].

Au milieu du cycle, les CR se répliquent de façon exponentielle et sécrètent des effecteurs supplémentaires qui modulent les processus dans la cellule hôte. Dans des conditions de stress, les CR entrent dans un état persistant et passent à des CA élargis. Les bactéries peuvent être réactivées lors de l'élimination du stress. Pendant les derniers stades de l'infection, les CR sécrètent des effecteurs de fin de cycle et synthétisent des effecteurs spécifiques au CE avant de se différencier en à ce dernier. Les CE quittent l'hôte par lyse ou extrusion. Ce cycle dure 48 à 72 heures [54].

1.2. Réponses de l'hôte :

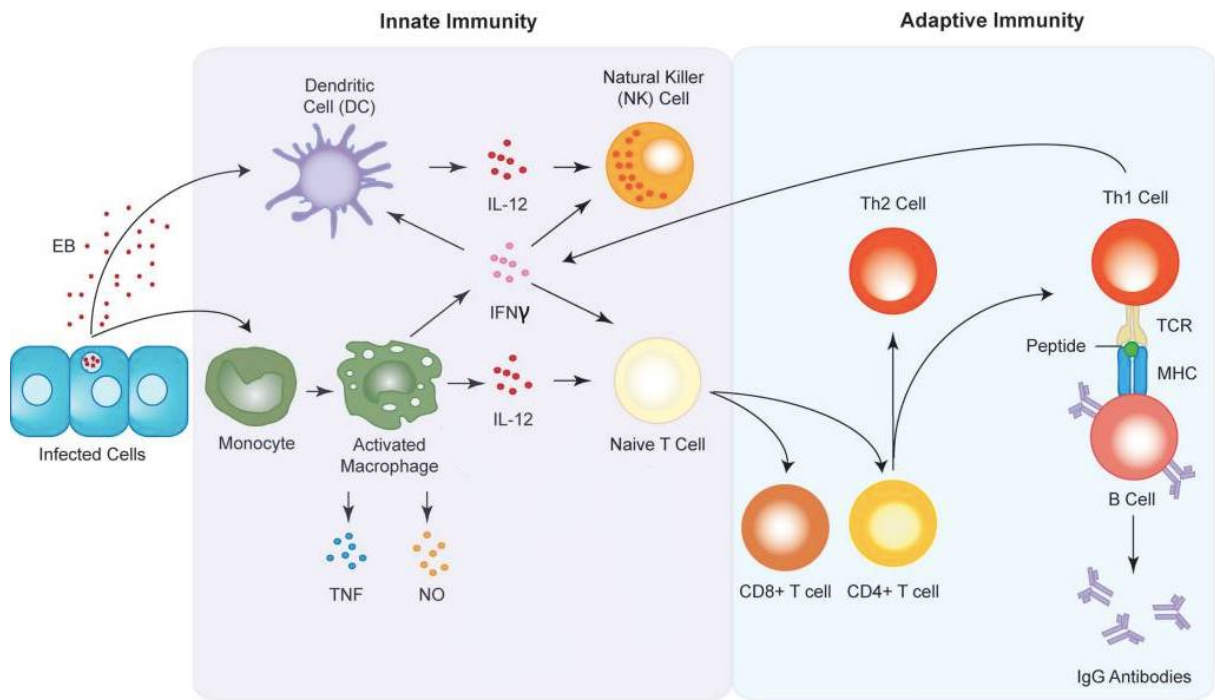


Figure 10: Réponse immunitaire de l'hôte à l'infection à *C. trachomatis* [55].

Les cellules épithéliales reconnaissent les antigènes de *C. trachomatis* à travers les récepteurs cellulaires de surface, les récepteurs des endosomes et les capteurs immunitaires innés cytosoliques. L'activation de ces récepteurs déclenche la libération de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, qui recrutent des cellules inflammatoires [56]. Cependant, cette réponse inflammatoire, qui est nécessaire à la clairance bactérienne, est également responsable de l'immunopathologie, comme les lésions tissulaires et les cicatrices [57].

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les macrophages et les cellules dendritiques sont séquestrées au site d'infection où elles commencent à libérer des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL-12). Les chimiokines activent à leur tour les cellules natural killers (NK) et induisent la maturation des cellules T en cellules T CD8 + ou CD4 +. Les lymphocytes T CD4 + forment ensuite des lymphocytes T de type T-helper 1 (Th1) ou Th2. Les cellules Th1 interagissent avec les cellules B via le récepteur des cellules T (TCR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour produire des anticorps contre l'infection à *Chlamydia* [55].

1.3. Altération du cycle de développement (notion de persistance) et mécanismes d'évasion au système immunitaire :

L'ensemble des réactions immunitaires déclenchées contre *C. trachomatis* peuvent soit limiter, soit éradiquer une infection aiguë mais, dans certains cas, apparaît une infection chronique et persistante. Autres mécanismes notamment d'ordre nutritionnel et antibiotiques peuvent également être à l'origine d'un état de stress responsable de la persistance [58].

La persistance se définit comme une stase de l'infection dans laquelle la bactérie est viable mais non cultivable. Cet arrêt de croissance est corrélé à une réduction de l'activité métabolique qui empêche la division et retarde la différenciation en CE cultivables. La persistance de l'infection se manifeste non seulement par des modifications morphologiques mais aussi par des modifications d'expression d'antigènes chlamydiens avec une synthèse continue de Hsp, un antigène immunopathogène et une réduction de la synthèse de la MOMP, un antigène protecteur [59].

La persistance survient lorsque les défenses de l'hôte n'arrivent pas à éliminer le pathogène, qui sera à l'origine de réaction inflammatoire chronique, entraînant une destruction tissulaire continue [60]. Les séquelles et complications surviennent après une longue persistance du microorganisme ou plusieurs réinfections [61].

L'IFN γ inhibe le pouvoir infectieux du pathogène mais il existe une différence de sensibilité des sérovars de *C. trachomatis* vis-à-vis de ce dernier, ce qui explique les différentes réponses (éradication ou persistance) [62].

En effet, IFN γ entraîne une diminution de la tryptophane entraînant ainsi l'état de persistance. Certaines souches de *C. trachomatis* possèdent les gènes codant l'enzyme tryptophane synthase qui convertit l'indole exogène en tryptophane et permet ainsi au *Chlamydia* d'échapper à l'effet de l'IFN. Donc un milieu riche en IFN γ fournit un moyen au *Chlamydia* d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte [63].

Il est maintenant bien établi que la *Chlamydia* utilise l'état de persistance non seulement pour poursuivre son cycle infectieux mais aussi comme moyen d'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. Cependant, les *Chlamydiae* ont également développé des moyens supplémentaires de rester non détectable. L'une des stratégies de survie employée par *C. trachomatis* consiste à inhiber l'apoptose des cellules hôtes, ce qui garantit que la lyse des cellules hôtes ne se produit pas avant l'achèvement du cycle de développement bactérien [64].

On pense également que l'inhibition de l'apoptose peut limiter le nombre de cellules apoptotiques infectées disponibles aux CPA ce qui permet aux cellules infectées de résister à la destruction par les effecteurs des lymphocytes T CD8+. [65].

Une fois le cycle de développement est presque achevé, il peut être bénéfique pour la bactérie d'induire l'apoptose afin d'éviter la nécrose, qui est connue pour stimuler l'inflammation et par la suite améliorer la réponse immunitaire spécifique à *Chlamydia*. Il peut également aider à la libération de CE infectieux [66].

Une mauvaise régulation de l'apoptose et le phénomène de persistance offrent une alternative au pouvoir pathogène des *Chlamydia*.

En plus de cela, il a été proposé que *Chlamydia* diminue l'expression des CMH classe I et II sur les cellules infectées afin d'échapper la reconnaissance immunitaire médiée par les cellules T [67].

Il est clair que l'exposition antérieure d'êtres humains à *C. trachomatis* n'offre pas une immunité robuste contre la réinfection, et cela peut être dû au faible développement d'une réponse immunitaire adéquate [68].

2. *Neisseria gonorrhoeae* :

2.1. Mécanismes d'infection :

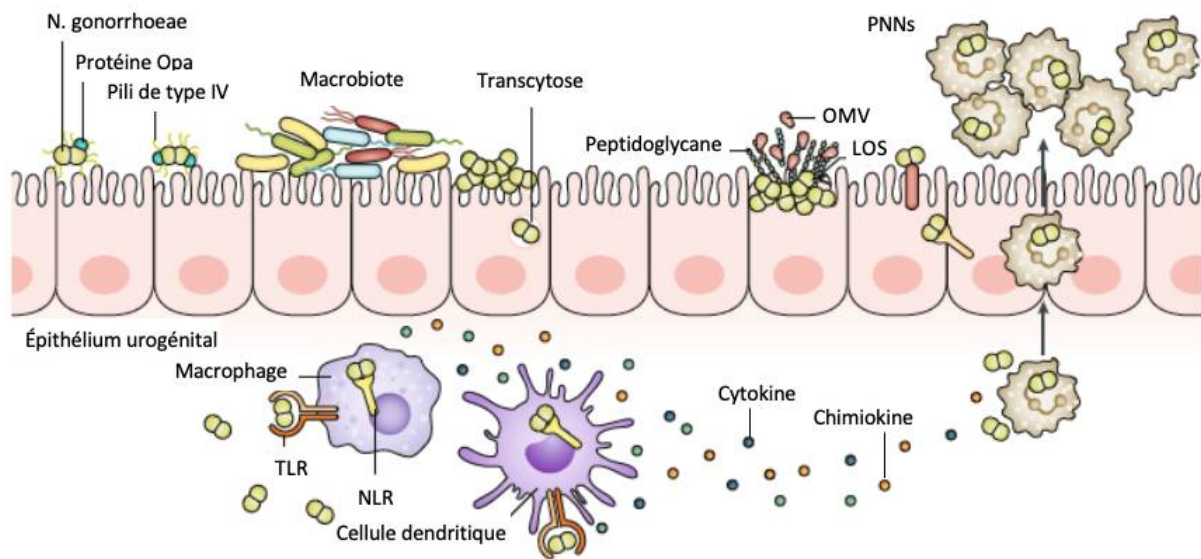


Figure 11: Mécanismes de l'infection à *N. gonorrhoeae* [15]

Le principal événement établissant l'infection et la première étape de la pathogénèse est l'attachement bactérien à l'épithélium muqueux, qui est médié à travers des structures de surface bactériennes distinctes comprenant les pili de type IV, les Opa, les LOS et la principale porine protéique de la membrane externe PorB [15].

Pendant l'étape initiale de l'infection gonococcique, la bactérie adhère au côté apical de l'épithélium muqueux de l'hôte via les pili de type IV. Ces derniers se fixent aux récepteurs de l'hôte CD46 [69] et/ou aux récepteurs complémentaires 3 (CR3) [70]. La rétraction du pilus amène la bactérie en contact étroit avec les cellules épithéliales de l'hôte. L'attachement intime est médié par les Opa, qui se lient aux carcino-embryonic-antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM), et par les LOS, en se liant aux récepteurs de l'hôte, les asialoglycoprotéines (ASGP-R) [14].

Une fois adhéree, *N. gonorrhoeae* commence la réplication bactérienne et l'acquisition des nutriments à partir du milieu extracellulaire environnant afin d'établir une colonisation efficace.

Pour répondre à ses besoins nutritionnels, *N. gonorrhoeae* doit interagir et éventuellement entrer en compétition avec le microbiote commensale pour les nutriments disponibles [71], qui sont encore limités par les défenses de l'hôte contre les agents pathogènes bactériens, un processus appelé « immunité nutritionnelle » [72], prenant à titre d'exemple le fer, un nutriment essentiel pour les agents pathogènes qui dépensent des ressources considérables pour le récupérer, cela devient encore plus compliqué lors d'une infection, car l'hôte répond à l'inflammation en limitant la disponibilité en fer, ainsi qu'en diminuant le fer libre dans la circulation sanguine [73]. Comme la *N.gonorrhoeae* manque de sidérophores, elle extrait le fer directement à partir de complexes protéine-fer (hémoglobine, transferrine, lactoferrine), grâce à des séries de complexes de transports membranaires [74].

Après l'étape d'adhésion, le gonocoque est endocyté dans les cellules épithéliales au sein de vacuoles de phagocytose où il se multiplie. Après leur transport à travers les cellules épithéliales, les vacuoles, chargées de bactéries, fusionnent avec la membrane basale et libèrent par exocytose les bactéries dans le tissu conjonctif sous-épithélial.

En entrant dans cet espace, la *N. gonorrhoeae* doit persister dans les tissus, afin d'acquérir des nutriments essentiels à partir des réserves de l'hôte tout en évitant les réponses immunitaires innées et adaptatives.

Rarement, la bactérie peut quitter le site de l'infection initiale, et pénétrer dans la circulation sanguine et provoquer une infection gonococcique disséminée [14].

2.2. Réponse de l'hôte :

Après la fixation des bactéries à la muqueuse, des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires sont libérées, conduisant au recrutement des neutrophiles. Cet afflux massifs des neutrophiles au site de l'infection est responsable de lésions tissulaires et de la formation d'un écoulement purulent exsudé.

De plus, Le gonocoque libère des vésicules dérivées de sa membrane externe (OMV) qui stimulent davantage la production de cytokines, car ces composants de la membrane externe sont détectés par les récepteurs de type Toll (TLR) des cellules immunitaires [75].

Les cellules hôtes répondent également aux fragments bactériens de PG dans les vésicules de la membrane externe via les récepteurs cytoplasmiques de type NOD (NLR) qui contribuent également à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires [76].

Les macrophages sécrètent également de l'IL-23 qui entraîne une réponse Th17 à l'infection gonococcique. Les lymphocytes T Th17 produisent de l'IL-17, recrutent et activent les neutrophiles et stimulent la production de peptides antimicrobiens à partir de cellules épithéliales et d'autres cellules [77].

2.3. Mécanismes d'évasion au système immunitaire :

On sait que la *N. gonorrhoeae* est capable à la fois d'échapper et de moduler les réponses immunitaires de l'hôte, mais il y a un désaccord quant à savoir si le recrutement de neutrophiles sert finalement au profit de l'hôte, du pathogène ou des deux. Les bactéries, sauf celles exprimant des variantes d'Opa qui engagent les récepteurs CEACAM3 sur les neutrophiles entraînant ainsi leur phagocytose et par la suite leur mort, sont capables de survivre et répliquer à l'intérieur et à l'extérieur des neutrophiles [78].

De même ces bactéries sont capables de survivre dans et autour des macrophages pendant l'infection. *N. gonorrhoeae* est capable de survivre à l'intérieur du phagosome et de moduler l'apoptose et la production de cytokines inflammatoires. La bactérie polarise les macrophages, ce qui donne des macrophages moins capables d'activer les lymphocytes T [79].

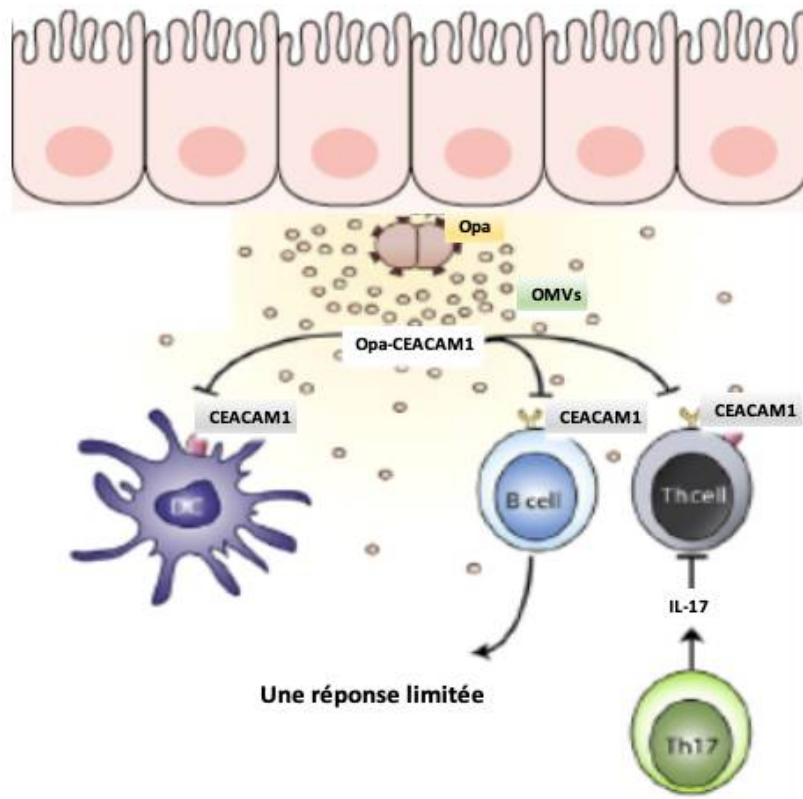


Figure 12: Interaction de *N. gonorrhoeae* avec le système immunitaire de l'hôte [14]

Les OMV contiennent des protéines Opa qui peuvent se lier au récepteur hôte CEACAM1 exprimées sur la surface des cellules immunitaires. La liaison d'Opa à CEACAM1 inhibe la fonction des cellules dendritiques, des cellules B et des cellules Th. De plus, la réponse Th17 supprime efficacement l'induction de réponses adaptatives de type Th1 ou Th2 qui, autrement, stimuleraient la mémoire immunologique [80].

La capacité de *N. gonorrhoeae* à échapper à la reconnaissance et l'attaque du système du complément humain est un mécanisme majeur de l'adaptation de cette espèce.

N. gonorrhoeae échappe à la destruction médiée par les compléments grâce à deux mécanismes généraux:

Elle se présente comme élément appartenant à l'hôte en exprimant à sa surface des molécules trouvées dans l'organisme de l'hôte, par la sialylation des LOS [81] et par la liaison à la protéine H [82,83] et à la protéine de liaison au C4b [84].

N. gonorrhoeae se lie également au C3b via le lipide A, et est convertie au iC3b, une forme inactive, par le facteur I. ce processus permet d'empêcher l'activation de la cascade de compléments et la formation des complexes d'attaque membranaires [85].

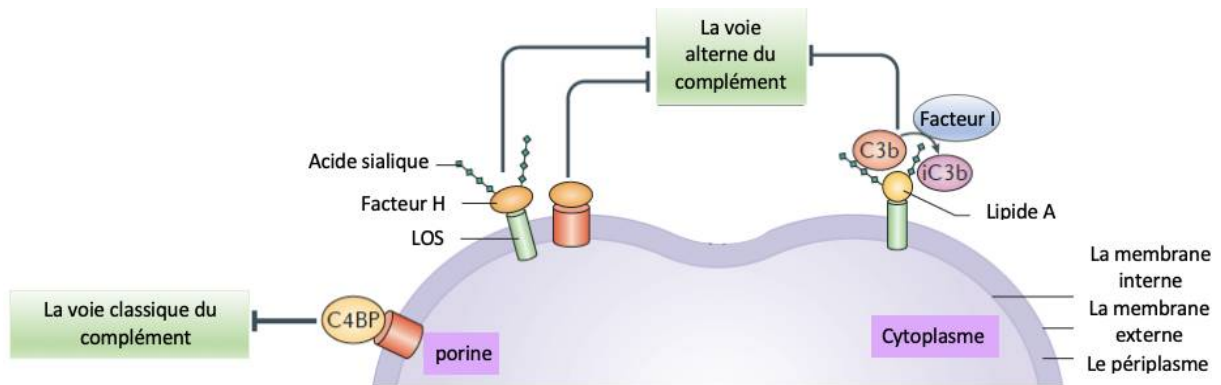


Figure 13: Interaction de *N. gonorrhoeae* avec le système immunitaire de l'hôte (la voie du complément) [15]

on sait peu sur la réponse du système immunitaire à *N. gonorrhoeae* pendant l'infection asymptomatique, bien que ces infections représentent une proportion élevée et probablement sous-déclarée de l'infection.

3. *Treponema pallidum* :

3.1. Mécanismes d'infection :

Pour établir une infection, *T. pallidum* doit adhérer aux cellules épithéliales et aux composants de la matrice extracellulaire, des études de liaison in vitro suggèrent que la fibronectine et la laminine sont des substrats clés pour ces interactions [86].

Les spirochètes pénètrent dans la matrice extracellulaire et les jonctions intercellulaires via des mouvements «stop and go» qui coordonnent l'adhérence avec la motilité et sont alimentés par des ondes ondulantes d'avant en arrière générées par la rotation flagellaire et probablement assistées par l'activité protéolytique de TP0751 [87,88].

Des études *in vivo* utilisant des cellules endothéliales de culture de la veine ombilicale humaine suggèrent que les spirochètes envahissent les tissus en utilisant la motilité pour négocier leur chemin à travers les jonctions intercellulaires, ainsi appelée pénétration «interjonctionnelle» [89]. Une fois en dessous de l'épithélium, les organismes se multiplient localement et commencent à se disséminer à travers le système lymphatique et la circulation sanguine. L'infection devient rapidement systémique. Une pénétration de la barrière hémato-encéphalique, survenant chez jusqu'à 40% des personnes non traitées précocement, peut entraîner des complications neurologiques dévastatrices [90].

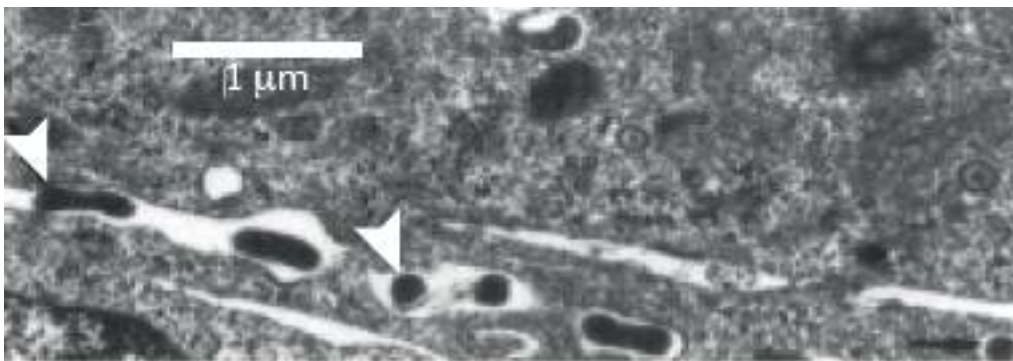


Figure 14: *T. pallidum* (pointes de flèches) en phase d'invasion interjonctionnelle par microscopie électronique en transmission [91]

3.2. Réponse de l'hôte :

Bien que la rareté des protéines de surface dans la membrane externe de *T. pallidum* permette à la bactérie de se répliquer localement et de subir des accès répétés de dissémination, la détection d'agents pathogènes chez l'hôte est finalement déclenchée. Les organismes sont phagocytés par les cellules dendritiques [92], ensuite acheminés vers les ganglions lymphatiques drainants pour présenter des antigènes tréponémiques apparentés aux cellules B et aux cellules T naïves. La production d'anticorps opsoniques améliore nettement la détection et la dégradation des spirochètes par les phagocytes [93].

Les lymphocytes T lésionnels activés sécrètent de l'IFN γ , favorisant la clairance par les macrophages mais renforçant également la production de cytokines, telles que l'IL 6, endommageant les tissus [94]. L'analyse immunohistochimique a identifié les cellules T CD4 + et CD8 +, les cellules NK et les macrophages activés dans les lésions syphilitiques précoces [95].

3.3. Mécanismes d'évasion au système immunitaire :

T. pallidum est largement considéré comme une bactérie extracellulaire. Ainsi, une question de la plus haute importance est de savoir pourquoi, contrairement aux agents pathogènes extracellulaires «classiques», les spirochètes responsables de la syphilis non seulement ne parviennent pas à être éliminés rapidement mais peuvent également se répliquer et circuler au milieu d'une réponse humorale prolifique [96].

L'immunomarquage, l'opsonophagocytose et les tests de neutralisation dépendants du complément ont montré que les populations de *T. pallidum* se composent de sous-populations se liant aux anticorps et ne se liant pas, la minorité d'organismes qui se lient aux anticorps le font en quantités infimes et avec une cinétique retardée [97].

Comprendre les bases de l'hétérogénéité antigénique de la surface de *T. pallidum* est essentiel pour découvrir sa stratégie d'évitement des anticorps. L'image qui émerge de notre compréhension évolutive de l'architecture moléculaire du spirochète est multifactorielle et implique probablement :

une faible disponibilité de cibles en raison du faible nombre de copies des protéines de la membrane externe et des lipoprotéines exposées en surface [98], variation d'organisme à organisme dans les niveaux d'expression des protéines de la membrane externe et des lipoprotéines de la surface externe à travers une variété de mécanismes, y compris la variation de phase [99] et dans le cas de TprK, variation antigénique résultant de la recombinaison intra génomique [100].

De plus, la capacité des spirochètes mobiles à «dépasser» les phagocytes infiltrant et à atteindre des endroits séquestrés, y compris l'épiderme, pourrait être un aspect sous-estimé de l'évasion immunitaire [101].

Au fur et à mesure que l'infection progresse, le répertoire d'anticorps s'élargit et s'intensifie au point où la surface pauvre en antigènes du spirochète est dépassée et sa capacité de variation antigénique est épuisée, inaugurant la période asymptomatique appelée latence [90].

Une fois à l'état latent, l'organisme peut survivre pendant des années chez des individus non traités, établissant des foyers d'inflammation dans la peau, les os, l'aorte thoracique, le tractus uvéal postérieur et le système nerveux central qui ouvrent la voie à une maladie recrudescence collectivement appelée syphilis tertiaire. La manière dont les mécanismes de confinement immunitaire diminuent et permettent à l'équilibre de revenir en faveur du pathogène dans la syphilis tertiaire n'est pas claire, bien qu'une réaction cellulaire hyperintense au spirochète soit généralement considérée comme la cause des lésions hautement destructrices de la syphilis tertiaire [90].



DIAGNOSTIC



IV. DIAGNOSTIC :

1. *Chlamydia trachomatis* :

1.1. Diagnostic clinique :

1.1.1. Sérovars D-K :

1.1.1.1. Manifestations cliniques chez l'homme :

C'est l'agent principal des urétrites non gonococciques (entre 20 % et 50 %) [102]. L'incubation varie entre 2 jours et 2 mois (12 à 16 jours en moyenne). L'infection se manifeste dans la majorité des cas par une urétrite subaiguë ou aiguë [103], elle peut être asymptomatique dans (50% des cas), ce qui contribue au maintien de la chaîne épidémiologique, et à la survenue des complications tardives de l'infection [104], notamment l'épididymite, la prostatite, la balanite et le rétrécissement urétral voire l'infertilité [49].

1.1.1.2. Manifestations cliniques chez la femme :

Cette infection est le plus souvent asymptomatique (70-90%), et sa découverte se fait lors d'un bilan gynécologique systématique, devant l'apparition d'une urétrite chez le partenaire ou suite à un comportement sexuel à risque.

Lorsque symptomatique, la maladie peut se présenter d'emblée comme une cervicite, une urétrite, une endométrite, une atteinte inflammatoire pelvienne (PID, Pelvic Inflammatory Disease), un abcès des glandes de Bartholin ou une salpingite. Les salpingites silencieuses et non traitées sont maintenant reconnues comme cause majeure de l'infertilité et de grossesse extra-utérine (GEU) [102,105].

À partir de l'infection utéro-tubaire, la bactérie peut gagner la région péri-hépatique et provoquer un syndrome de Fitz-Hugh-Curtis. La périhépatite est souvent de découverte fortuite au cours d'une coelioscopie effectuée lors d'une salpingite. La symptomatologie est celle d'une cholécystite aiguë chez une femme jeune [49,106].

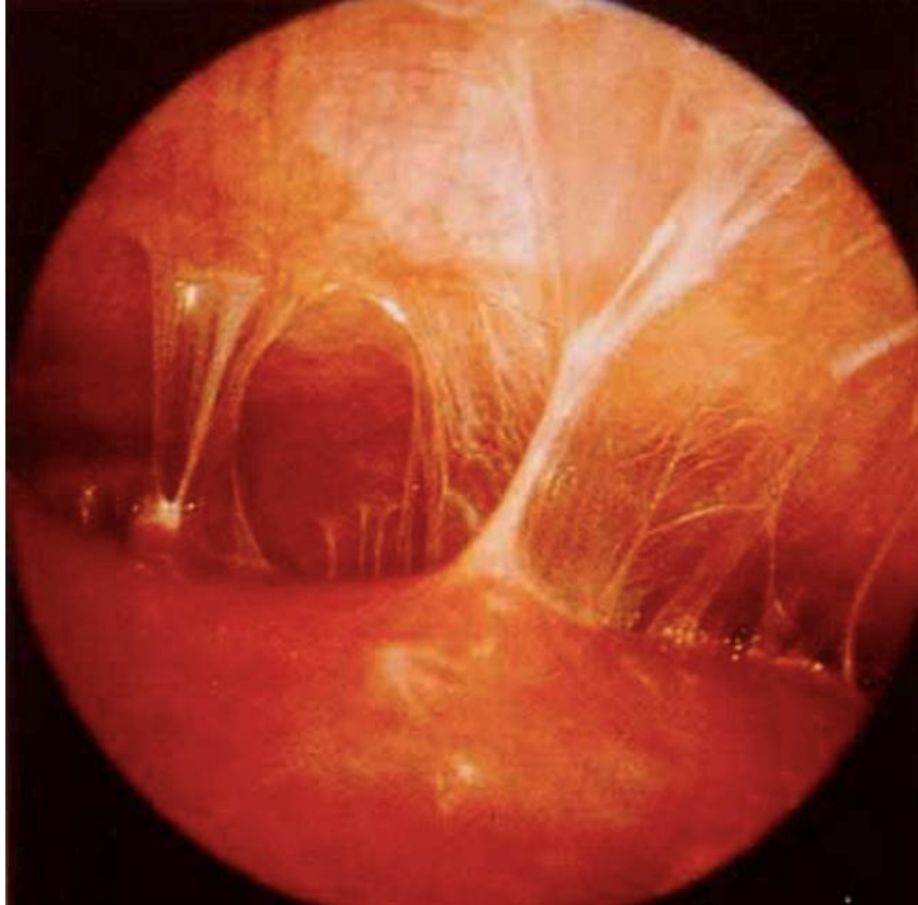


Figure 15: Perihépatite en vue coelioscopique [107]

1.1.1.3. Manifestations cliniques chez les deux sexes :

C. trachomatis est également responsable de conjonctivites isolées par auto-inoculation à partir d'un foyer génital. Elles peuvent également être associées à une atteinte articulaire (principalement du genou) et à une urétrite chez l'homme ou une salpingite chez la femme dans le cadre d'un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter [49].

1.1.1.4. Manifestations cliniques chez le nouveau-né :

L'infection néonatale survient principalement lors du passage à travers la filière génitale, à partir de l'infection cervicale maternelle. Parmi les nouveau-nés contaminés, plus de 50% présentent une conjonctivite, environ 20% une pneumopathie et les autres restent asymptomatiques [108].

1.1.2. Sérovars L1-L3 : LGV [109,110] :

Cette maladie évolue schématiquement en 3 phases. La phase primaire cutanéomuqueuse survient après une période d'incubation de 3 à 30 jours. Une lésion herpétiforme non indurée, indolore apparaît et guérit spontanément. Cette lésion peut être primitivement ano-génitale ou pharyngée selon le mode de contamination sexuel. Dans sa forme rectale cette infection se manifeste par une ano-rectite qui peut poser un problème de diagnostic avec d'autres pathologies telles que la maladie de Crohn et des carcinome rectaux. Le chancre génital passe inaperçu dans plus de 50% des cas. La maladie est souvent révélée à la phase secondaire, suite à l'apparition des adénites satellites, quelquefois suppurées, du chancre d'inoculation, après 10 à 30 jours. La phase tertiaire est observée en absence d'un traitement adéquat. Elle est caractérisée par des lésions fibreuses génitales et des troubles du drainage lymphatique (éléphantiasis) avec possibilité d'ano-rectite sténosante et proliférante et de fistules recto-vaginales.

1.2. Diagnostic paraclinique :

Le diagnostic est essentiellement clinique. Le diagnostic microbiologique peut se faire par les techniques moléculaires d'amplification génomique, mais ceci nécessite une infrastructure importante, rarement disponibles dans les zones d'endémie.

1.2.1. Prélèvements bactériologiques :

1.2.1.1. Sites de prélèvement :

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

- **Chez l'homme :**

L'urètre antérieur est le site préférentiel du prélèvement. L'écouvillon est introduit dans le canal urétral à 3 ou 4 centimètres du méat. Une rotation de l'écouvillon permet l'arrachement des cellules du revêtement urétral qui renferment éventuellement les bactéries. L'écouvillon est immergé ensuite dans un milieu de transport. Ce prélèvement doit être réalisé avant la première miction du matin ou respecter un délai de 3 heures par rapport à la miction précédente [59].

Le prélèvement du premier jet urinaire est une alternative non invasive qui convient aussi bien chez le sujet symptomatique qu'asymptomatique et évite ainsi les prélèvements urétraux, traumatisants et mal tolérés. Il est réalisé au moins une heure après la dernière miction et sur un volume suffisant de 10 à 20 ml d'urine [111].

L'examen du sperme peut être intéressant dans le cadre de l'exploration d'une épididymite, d'une prostatite ou d'une hypofertilité [59].

- **Chez la femme :**

Le prélèvement consiste à un écouvillonnage de la paroi vaginale ou de l'endocol, des biopsies de l'endomètre ou des trompes et du liquide recueilli dans le cul-de-sac de Douglas lors d'un examen par coelioscopie [112].

Dans le cadre du dépistage, l'auto-écouvillonnage vulvovaginal est le prélèvement de choix, meilleur que le premier jet d'urine [113] et il est plus acceptable par les femmes avec 2 fois plus de chance de le faire [114,115].

- **Autres sites [112]:**

En cas de conjonctivite, le test par grattage de la conjonctive inférieure sera nécessaire après avoir éliminé les exsudats purulents à l'aide d'un tampon stérile.

Le liquide articulaire peut être utilisé dans le cadre d'un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou d'une arthrite réactionnelle.

Devant une pneumopathie du nouveau-né, le prélèvement consistera en un prélèvement pharyngé ou une aspiration endo-trachéale.

Dans le cas de la LGV, le chancre indolore est souvent méconnu et la maladie se présente souvent au stade de l'adénite inguinale volontiers suppurée. Le prélèvement consiste en une ponction du ganglion.

En cas de suspicion de LGV rectale, des biopsies prélevées lors de la rectoscopie, ou un écouvillonnage anal sous anoscope sont recommandés.

1.2.1.2. Conditions de prélèvement et de transport :

Les écouvillons doivent être adaptés à la technique utilisée. Pour la culture cellulaire, éviter l'écouvillon de coton cytotoxique, préférer les écouvillons à olive plastique pour les femmes et les écouvillons fins en dacron à tige métallique pour les hommes et les prélèvements conjonctivaux. Les cytobrosses peuvent être utilisées pour le prélèvement endocervical [112].

Le milieu de transport traditionnel pour la recherche de *C. trachomatis* en culture cellulaire est le milieu 2-sucrose phosphate qui contient du sérum de veau fœtal et des antibiotiques sans action sur la viabilité des bactéries. Ce milieu présente en outre l'avantage de pouvoir être utilisé pour la recherche de *C. trachomatis* par certaines méthodes d'amplification génique, ce qui permet à partir d'un même prélèvement, de réaliser à la fois la culture et l'amplification génique [116].

Les prélèvements destinés à la culture sont impérativement et immédiatement placés à une température de +4°. Le temps de conservation doit être inférieur à 48 heures sinon, ils doivent être congelés à une température de -70° avant l'inoculation en sachant que la congélation entraîne une perte d'au moins 20% de la viabilité des bactéries [117].

La plus grande stabilité des antigènes et des acides nucléiques (ADN) comparée à la viabilité de *C. trachomatis* offre la possibilité pour l'ensemble de ces méthodes non basées sur l'isolement en culture cellulaire, d'allonger le temps de conservation des échantillons à +4° au-delà de 2 jours sans diminuer leur sensibilité [59].

1.2.2. Méthodes de diagnostic :

1.2.2.1. Méthodes directes :

1.2.2.1.1. Examen microscopique :

La recherche directe sur frottis peut se faire après coloration au Lugol pour la recherche de *C. trachomatis*, les inclusions apparaissent en brun violacé sur fond brun jaune. A la coloration de Giemsa, les inclusions sont difficiles à mettre en évidence, celles de *C. trachomatis* apparaissent claires avec à l'intérieur des granulations basophiles [118].

1.2.2.1.2. Culture :

La culture cellulaire a été longtemps considérée comme le « Gold standard » en raison de sa grande spécificité (100 %). En revanche, sa sensibilité varie selon les laboratoires de 50 à 90 %. Un traitement antibiotique, la cytotoxicité de certains prélèvements (urines, liquides de ponction etc.), les mauvaises conservations et transports des prélèvements entraînent des résultats faussement négatifs. Cette sensibilité dépend, également, du nombre de bactéries présentes dans l'échantillon et de leur état répliatif, en fonction du stade de la maladie aiguë ou chronique [116]. La présence d'une forme persistante de *C. trachomatis* échappe complètement à l'isolement en culture cellulaire [119].

L'intérêt de la culture cellulaire est l'isolement des souches permettant ainsi une étude épidémiologique (sérotypage ou génotypage) et éventuellement une étude de la sensibilité aux antibiotiques en cas d'échec thérapeutique. Dans ce contexte, la culture cellulaire constitue la seule méthode diagnostique valable.

1.2.2.1.3. Détection des antigènes structuraux de *C. trachomatis* :

- **Immunofluorescence directe (IFD) :**

Cette technique permet la détection d'antigènes spécifiques du genre *Chlamydia* ou de l'espèce *C. trachomatis* sur frottis. Cette méthode permet de mettre en évidence les CE extracellulaires, exceptionnellement des inclusions, sur un tapis de cellules épithéliales.

La sensibilité est estimée à 80–90 % et la spécificité à 98–99 % par rapport à la culture, lorsque les deux méthodes sont réalisées de façon optimale [104].

L'avantage de cette technique est sa simplicité et sa rapidité (résultat en moins d'une heure). Elle est destinée à la recherche de *C. trachomatis* dans les prélèvements urétraux, endo-cervicaux et conjonctivaux, mais peut être appliquée à des prélèvements divers (liquides péritonéaux et biopsies de trompe et d'endomètre). L'IFD permet de détecter les *Chlamydia* viables ou non (moins de précaution à prendre au niveau du transport des prélèvements), l'inconvénient majeur étant la subjectivité de la lecture, de plus, elle est d'un intérêt moindre au cours des infections chroniques ou persistantes [116]. Grâce à sa grande spécificité, l'IFD est utilisée comme test de confirmation des techniques de diagnostic direct non fondées sur la culture.

- **Techniques immuno-enzymatiques (EIA) et apparentées [120]:**

Une dizaine de trousse EIA sont actuellement commercialisées. La cible antigénique est généralement le LPS car il est plus soluble que la MOMP. L'avantage des méthodes EIA et apparentées est leur réalisation rapide et simple avec possibilité d'automatisation qui permet de faire de grandes séries. Les tests unitaires sur membrane (immuno-chromatographie) ne nécessitent aucun équipement et ont été largement utilisés.

Toutes ces méthodes nécessitent une moins grande expérience du personnel et permettent la détection de *Chlamydia* viables ou non. La plupart de ces méthodes n'ont été validées que pour les prélèvements endocervicaux et les prélèvements urétraux.

L'inconvénient majeur est leur faible sensibilité (50 à 60 %) notamment lorsque le prélèvement contient peu de bactéries et lors d'infection persistante. Ces tests sont encore utilisés dans les laboratoires où le nombre de recherche de *C. trachomatis* est faible et incompatible avec la mise en place de techniques plus onéreuses. Contrairement à l'IFD, les résultats ne sont pas subjectifs.

Ces méthodes dites classiques du diagnostic des infections à *Chlamydia* ont montré leurs limites, du fait de leur complexité et/ou de leur manque de sensibilité et spécificité.

1.2.2.1.4. Techniques de biologie moléculaire :

Au début des années 1990, les techniques de biologie moléculaires ont été développées et utilisées essentiellement dans la recherche. La détection de *C. trachomatis* par des sondes ADN est réalisée par hybridation in situ ou en milieu liquide. L'hybridation in situ avec des sondes nucléiques spécifiques a permis d'observer la persistance de *C. trachomatis* chez des femmes souffrantes de stérilité tubaire alors que la culture était négative [121]. L'hybridation moléculaire en milieu liquide n'apporte pas un gain de sensibilité par rapport aux techniques EIA [116].

Au milieu des années 1990 débute l'ère des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Ce sont des méthodes très sensibles (86 à 96 %) puisqu'elles amplifient un petit nombre d'acides nucléiques présents dans le prélèvement. La spécificité (> 99,5 %) est assurée par le choix des amorces et par la méthode de révélation. Ces techniques diffèrent

par leur principe ; polymerase chain reaction (PCR) transcription mediated amplification (TMA), strand displacement amplification (SDA), ligase Chain Reaction (LCR) leur cibles d'hybridation; (ADN plasmidique et / ou chromosomique ARN ribosomique) et leur technicité (manuelle ou automatisée) [112].

Actuellement les techniques de détection des acides nucléiques et en particulier les techniques d'amplification génique apportent une contribution nouvelle au diagnostic de ces infections. Elles sont les méthodes de choix pour la détection de *C. trachomatis*.

Tableau III: Méthodes directes de détection de *C. trachomatis* [59]

Cibles	Techniques
Bactérie vivante : CE infectieux	Culture cellulaire
Antigènes : LPS, MOMP	IFD EIA et apparentées
Acides nucléiques : – ARN ribosomique – ADN chromosomique (gène <i>omp1</i> codant MOMP) – ADN plasmidique	Hybridation moléculaire (PACE® 2CT) Amplification (TMA) Amplification (PCR) Amplification (PCR, LCR,SDA)

1.2.2.2. Méthodes indirectes :

La recherche des anticorps anti-Chlamydia n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence du microorganisme. Elle se justifie dans le cadre de la recherche de l'étiologie d'une infection génitale haute, de ses complications proximales (GEU, stérilité), à distance (arthrites) ou encore de l'étiologie d'une infection systémique comme la LGV, mais n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections urogénitales basses [59].

Les techniques de diagnostic actuellement utilisées sont la micro-immunofluorescence et les techniques immunoenzymatiques.

Il peut être difficile de préciser l'espèce en cause et de distinguer une cicatrice sérologique d'une infection en évolution [59,102].

Tableau IV: Stratégies diagnostiques de l'infection urogénitale à *C. trachomatis* [59]

	Infection génitale basse/aiguë		Dépistage		Infection génitale haute/persistante	
	Endocol , urètre	Endocol	Urines 1 ^{er} jet	Vagin Vulve	Endocol	Brossage tubaire ou autres
Culture cellulaire	+++	+	-	-	+/-	-
Détection des antigènes						
IFD	+++	+	-	-	-	-
EIA	++	+	-	-	-	-
Détection des acides Nucléiques						
Hybridation moléculaire	++	+	-	-	-	-
Amplification génique	+++	+++	+++	+++	+++	+++

2. *Neisseria gonorrhoeae* :

2.1. Diagnostic clinique :

La symptomatologie et les signes physiques de l'infection à *N. gonorrhoeae* traduisent l'inflammation localisée des muqueuses infectées [122]. Les infections uro-génitales gonococciques diffèrent fortement entre l'homme et la femme au niveau de la symptomatologie.

2.1.1. Manifestations cliniques chez l'homme :

La symptomatologie survient après une période d'incubation de 1-6 jours [123], mais les exceptions sont fréquentes avec des extrêmes allant de 12h à 3 mois [124].

N. gonorrhoeae est responsable de la blennorragie, familièrement appelée « chaude-pisse » en raison de sa symptomatologie bruyante [125].

L'urétrite antérieure aigue s'accompagne d'un écoulement purulent au niveau du méat urétral dans 90 % des cas, d'une dysurie, des brûlures mictionnelles, d'une méatite et parfois d'une balanite [126].

L'urétrite gonococcique est typiquement aigue. Plus rarement, il s'agit d'une urétrite subaiguë [127], et exceptionnellement elle est asymptomatique 5% [128].

Très souvent, l'infection se propage dans l'appareil génito-urinaire [125]. Une atteinte prostatique concomitante peut se traduire par une pollakiurie, des impériosités et une dysurie [124].

Une contamination rétrograde de la voie génitale (canaux déférents, épидидymes) peut entraîner une épидidymite, une orchite et un rétrécissement urétral [14].

2.1.2. Manifestations cliniques chez la femme :

La durée d'incubation est plus longue que chez l'homme : de 8 à 20 jours [129]. *N. gonorrhoeae* provoque, chez la femme, une cervicite, souvent asymptomatique dans 30-80 % des cas [128]. Une urétrite concomitante est possible dans 70 à 90 % des cas [129].



Figure 16: Cervicite purulente à *N. gonorrhoeae* [130]

Du fait de la fréquence des formes inapparentes, les femmes, moins souvent traitées, sont plus sujettes aux complications génitales ascendantes (45% des cas) [131].

L'infection génitale haute peut se limiter à l'utérus (endométrite) ou concerner aussi les annexes (salpingite), le syndrome de FITZ-HUGH-CURTIS peut compliquer une salpingite. Les complications aiguës des infections génitales hautes sont les abcès pelviens (pyosalpinx, abcès ovariens ou abcès du Douglas) et la pelvipéritonite. Les séquelles des infections génitales hautes sont responsables de GEU, de stérilités et de douleurs pelviennes chroniques [132].

2.1.3. Manifestations cliniques chez les deux sexes :

Chez les deux sexes, l'atteinte rectale et pharyngée est souvent asymptomatique [133]. De plus, L'extension de l'infection peut entraîner, rarement, une septicémie gonococcique subaiguë [14], entraînant des lésions cutanées, des arthrites et des ténosynovites. Il existe des formes exceptionnelles hépatiques, myocardiques, endocardiques et méningées [124].

Par ailleurs, la survenue d'une conjonctivite lors d'une infection uro-génitale n'est que le reflet d'une auto-inoculation [37].

2.1.4. Manifestations cliniques chez le nouveau-né :

En période néonatale, la contamination se fait lors du passage par les voies génitales maternelles responsable le plus souvent des conjonctivites néonatales souvent bilatérales avec écoulement mucopurulent pouvant entraîner, en l'absence de traitement, des ulcérations de la cornée, une perforation du globe oculaire et une cécité [134].



Figure 17: Conjonctivite néonatale à *N. gonorrhoeae* [134]

2.2. Diagnostic paraclinique :

2.2.1. Prélèvements bactériologiques :

2.2.1.1. Sites de prélèvement :

- **Chez l'homme :**

Dans le cadre des urétrites, le prélèvement de l'écoulement au niveau du méat urétral est réalisé au laboratoire en dehors de toute antibiothérapie. S'il n'y a pas d'écoulement purulent, un prélèvement urétral est réalisé, préférentiellement le matin avant toute miction ou toilette génitale, ou à défaut, après une abstention mictionnelle d'au moins 2 heures. L'écouvillon est introduit sur 3-4 cm dans l'urètre puis tourné pour recueillir des cellules épithéliales [135].

- **Chez la femme :**

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. De plus, Si les patientes présentent un écoulement urétral, un prélèvement au niveau du méat urinaire doit être réalisé en plus [136].

Pour les TAAN, les urines du premier jet, recueillies chez l'homme ou chez la femme, peuvent être utilisées pour le diagnostic [137].

- **Autres sites :**

En cas de suspicion d'infection gonococcique au niveau d'autres sites, des prélèvements peuvent être effectués au niveau 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) [129].

2.2.1.2. Conditions de prélèvements et de transports :

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 [137].

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 par sécrétion d'autolysines, enzymes actives sur le PG (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 [129].

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.

2.2.2. Méthodes de diagnostic :

2.2.2.1. Méthodes directes :

2.2.2.1.1. Examen microscopique :

L'examen direct (coloration de Gram ou bleu de méthylène) d'un écoulement urétral montre des diplocoques à Gram négatif, intracellulaires. Cet examen est d'une sensibilité et une spécificité > 95 % dans l'urétrite masculine symptomatique. La sensibilité est de 40-50% chez les mâles asymptomatiques et dans les prélèvements endocervicaux et urétraux chez la femme [138]. Il est moins sensible (< 40%) sur les autres types de prélèvements (pharynx, rectum) [139].

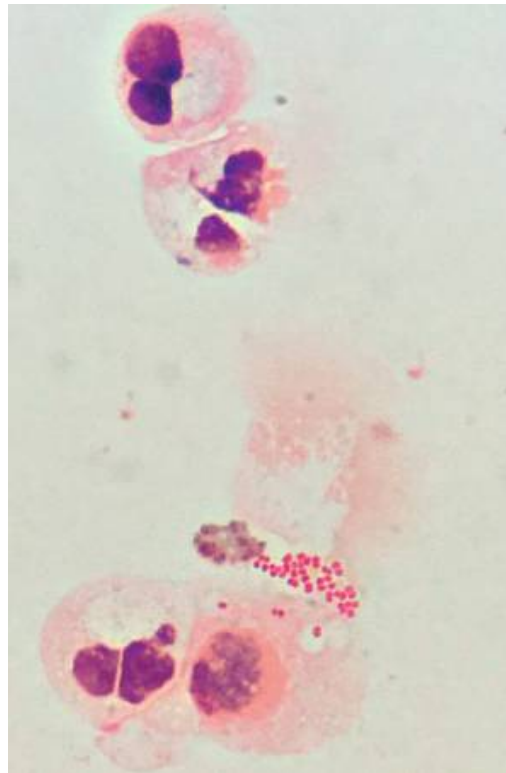


Figure 18: Examen microscopique du pus urétral coloré par la méthode Gram.

Des diplocoques à Gram négatif, majoritairement extracellulaires, sont observés [140]

2.2.2.1.2. Culture :

Avant l'introduction des techniques de biologie moléculaire, la culture était le Gold standard. Elle reste la plus accessible dans certaines structures.

La culture sur gélose au sang cuit « gélose chocolat » est toujours indiquée. Elle permet de confirmer le diagnostic et d'obtenir un antibiogramme, en 24 à 48 heures. Elle a une sensibilité qui varie entre 72% et 95% peut aller jusqu'à 95-100% si les techniques de bon prélèvements sont respectées [138].



Figure 19: Culture d'un pus urétral sur une gélose chocolat.

Après 24 heures d'incubation en présence d'air et de 5-10 % de CO₂, les colonies sont de petite taille, grisâtres et opaques [140]

2.2.2.1.3. Détection des antigènes structuraux de *N. gonorrhoeae* :

Le manque de spécificité et de sensibilité de la détection des antigènes, les ont fait abandonner [107].

2.2.2.1.4. Tests d'amplification des acides nucléiques :

Ils sont rapides, de très bonne sensibilité >90-95% et spécificité >97-99%. Ils sont d'intérêt en cas de bactériologie classique négative. Ils sont particulièrement intéressants pour le dépistage chez les sujets asymptomatiques, chez la femme et dans les sites pharyngé et anal où la culture est peu sensible. La plupart des tests sont duplex *N.gonorrhoeae/C. trachomatis*. En cas de test positif une culture doit être pratiquée pour effectuer un antibiogramme [141]

2.2.2.1.5. Tests biochimiques et enzymatiques :

N. gonorrhoeae peut être différencié des autres espèces de *Neisseria*, *Moraxella* et *Kingella* par l'utilisation de tests biochimiques et enzymatiques, comme l'étude de la fermentation des sucres et de la présence de certaines enzymes.

Tableau V: Principaux caractères cultureux et biochimiques des espèces du genre *Neisseria* [142]

Espèces	Morphologie bactérienne	Fréquence d'isolement	Croissance sur milieu sélectif	Pigment	Oxydase	Catalase	Acidification des sucres			
							GLU	MAL	SAC	LAC
<i>Neisseria</i> 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	+	+	+	+	-	-
<i>Neisseria</i> 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	+	+	-	-	-	-
<i>Neisseria</i> 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	+	-	-/+	-	-	-

GLU : glucose, MAL : maltose, LEV : levulose, SAC : saccharose, LAC : lactose, J : jaune

2.2.2.2. Méthodes indirectes :

Le manque de marqueurs sérologiques d'infection aiguë ou chronique et les réactions croisées rendent l'utilisation de la sérologie inappropriée dans le cadre d'un dépistage et de diagnostic des infections à *N. gonorrhoeae*. Ces techniques ont été développées pour pallier les limites de la culture. Cependant, leur performance et leur coût les rendaient non compétitifs face au test par culture [143].

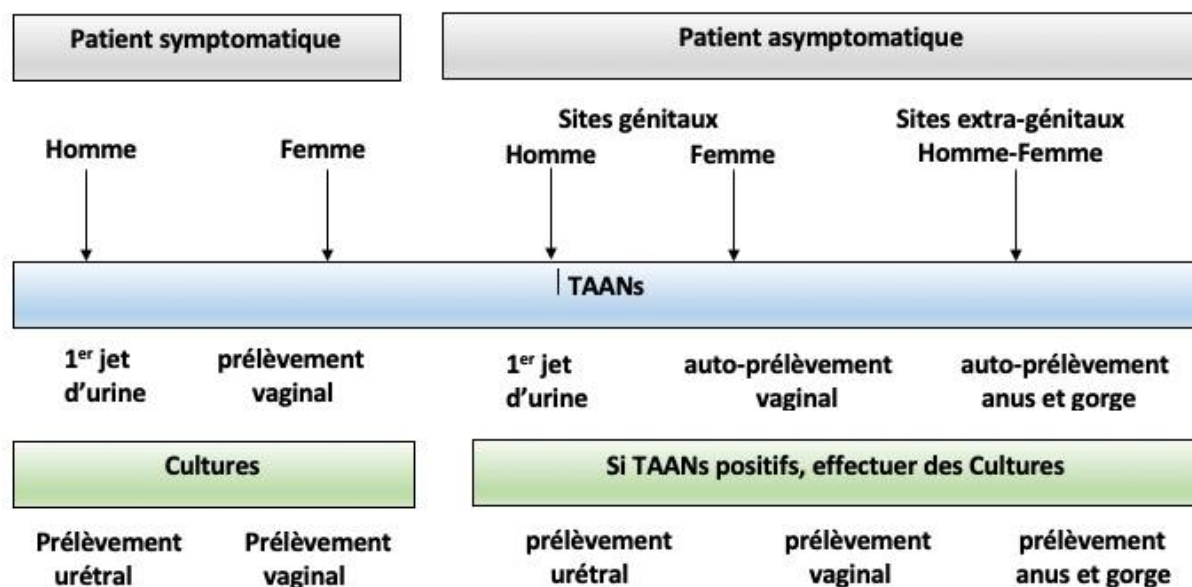


Figure 20: Recommandations du diagnostic de l'infection à *C. trachomatis* en fonction de l'état clinique du patient [140]

3. *Treponema pallidum* :

3.1. Diagnostic clinique :

La syphilis est une maladie qui évolue en différentes phases. Une infection syphilitique primaire, secondaire, latente (précoce et tardive) et tertiaire.

Des quatre stades de la syphilis, seuls trois sont infectieux et sont importants d'un point de vue de santé publique : la syphilis primaire, la syphilis secondaire et la syphilis latente précoce [144].

Des symptômes neurologiques peuvent survenir à n'importe quelle phase [145].

3.1.1. Syphilis primaire :

Après le contact, *T. pallidum* se multiplie au point d'inoculation, formant le chancre syphilitique (ulcères typiquement indurés indolores accompagnés d'un exsudat séreux) sur la peau ou les muqueuses. La période d'incubation est d'environ 21 jours, mais peut varier entre 10-90 jours, selon la dose infectante [146].



Figure 21: Chancre syphilitique [147]

La syphilis primaire est associée à une diffusion bactérienne locorégionale lymphatique et systémique, elle s'accompagne d'une adénopathie satellite, d'apparition souvent décalée par rapport à l'ulcération, le plus souvent inguinale, elle est aussi indolore et non suppurative. Cette diffusion des Tréponèmes déclenche les réponses immunitaires humorales et cellulaires, responsables de la guérison spontanée du chancre en 3-8 semaines [148].

3.1.2. Syphilis secondaire :

Sans traitement, 25% des patients progressent vers le stade secondaire 4-10 semaines après une infection syphilitique primaire [149].

La syphilis secondaire correspond à une diffusion systémique hémotogène du tréponème [150], responsable des lésions cutanéomuqueuse disséminées, d'une polyadénopathies, d'un syndrome infectieux et des manifestations viscérales ; neurologique, oculaire, hépatique, rénale et d'une splénomégalie [151].



Figure 22: Macules rosées du cou et du tronc au cours d'une roséole syphilitique [152]

On distingue classiquement 2 éruptions, ou “floraisons” successives, entrecoupées de phases asymptomatiques. La première est caractérisée par un exanthème roséoliforme, d’où la dénomination « roséole syphilitique », peu prurigineux souvent discret et prédominant sur le tronc avec des espaces de peau saine. 3-6 mois après le chancre, survient la deuxième floraison, caractérisée par les syphilides papuleuses. Elles peuvent siéger au niveau du tronc ou aux extrémités palmo-plantaires dans 10-70% des cas (très évocatrices). Au visage, l’aspect peut mimer une dermatite séborrhéique avec une atteinte préférentielle des plis nasogéniens. L’atteinte du cuir chevelu réalise une alopecie en clairière très évocatrice. Les plaques muqueuses, buccales (langue fauchée, fausse perlèche) ou génitales et périnéales sont très contagieuses [147,153].



Figure 23: Syphilides papuleuses du dos [152]



Figure 24: Papules érythémateuses et cuivrées des paumes et des plantes [152]



Figure 25: Erosions linguales en « plaques fauchées » [147]

3.1.3. Syphilis latente :

Les réponses immunitaires font disparaître toutes les manifestations en 3-12 semaines. C'est alors le stade de la syphilis latente, asymptomatique par définition, dépistée par les réactions sérologiques. Pendant cette phase, quelques tréponèmes demeurent piégés à l'intérieur des cellules, à l'état quiescent [149].

3.1.4. Syphilis tertiaire :

Elle 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. Celle-ci est caractérisée par la survenue d'un granulome épithélioïde et gigantomacrophagaire réactionnel aux tréponèmes, elles relèvent de phénomènes allergiques de type retardé. La lésion clinique correspondante est désignée par le terme "gomme".

Des lésions cutanéomuqueuses osseuses et hépatiques sont décrites, mais les plus graves sont cardiovasculaires, ophtalmologiques et neurologiques. Les lésions cardio-vasculaires touchent des gros vaisseaux, en particulier l'aorte. Des atteintes asymptomatiques, comme des calcifications de l'aorte ascendante, sont possibles. Des formes plus graves, avec insuffisance aortique, anévrisme aortique et atteinte coronarienne à différents stades de gravité, sont également possibles [147].

3.1.5. Syphilis congénitale :

La syphilis congénitale se transmet de la mère à l'enfant, surtout en transplacentaire, mais également à la naissance, peut provoquer une fausse couche, une mortinaissance, un accouchement prématuré et des anomalies congénitales graves, comme la paralysie cérébrale, l'hydrocéphalie, la surdité de perception, des déformations musculo-squelettiques, voire la mort.

La transmission peut être prévenue grâce à un diagnostic posé en temps opportun et à un traitement approprié [40].



Figure 26: Syphilis congénitale : rash/desquamation plantaire [154]

3.1.6. Classification pragmatique [147] :

En raison d'une similitude de prise en charge, du degré de contagiosité et du risque neurologique, il est d'usage de regrouper les différentes phases de la syphilis en 2 catégories :

- Le terme de "syphilis précoce" regroupe les formes primaire, secondaire et latente de moins d'un an, caractérisées par une forte contagiosité et un faible risque de séquelles neurologiques.
- Le terme de "syphilis tardive" regroupe les formes latentes de plus d'un an et tertiaire, ayant en commun une faible contagiosité, mais un fort risque de séquelles neurologiques.

En pratique, l'ancienneté de la syphilis latente étant difficile à préciser en l'absence fréquente d'une sérologie antérieure disponible, la prudence et le pragmatisme incitent à considérer les cas douteux comme des formes tardives.

3.2. Diagnostic paraclinique :

3.2.1. Prélèvements bactériologiques :

3.2.1.1. Sites de prélèvements [155] :

Le prélèvement doit ramener une sérosité exempte de sang qui permettra un examen microscopique direct. Les prélèvements se font soit sur :

- le chancre
- les ganglions
- les lésions cutanéomuqueuses

Le prélèvement se fait avant tout traitement antibiotique ou antiseptique local.

Rappelons que la ponction ganglionnaire à 3 jours d'intervalle n'est plus pratiquée depuis l'avènement des sérologies.

3.2.1.2. Conditions de prélèvement :

Le prélèvement sera pratiqué immédiatement avant l'examen au laboratoire. Les bords du chancre sont grattés superficiellement au vaccinostyle sans faire saigner, faire suinter abondamment. Dans les cas d'examens négatifs, il faut les renouveler le lendemain, le malade s'étant lavé à l'eau physiologique. Stériliser tout le matériel de prélèvement [156].

3.2.2. Méthodes de diagnostic :

La bactérie *T. pallidum* ne se cultive pas in vitro. Le diagnostic de la syphilis repose sur des examens directs et indirects (sérologie).

3.2.2.1. Méthodes directes :

3.2.2.1.1. Examen microscopique :

L'examen microscopique à fond noir du frottis obtenu par raclage du fond du chancre ou de syphilides papulo-érosives, prend toute sa valeur à la phase pré-sérologique (les premiers anticorps apparaissent 5 à 10 jours après le chancre) [157].

3.2.2.1.2. Détection des antigènes structuraux de *T. pallidum* :

Lorsque les microscopes à fond noir ne sont pas disponibles, l'immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux sur la sérosité du chancre est une alternative [155].

Le *T. pallidum* peut également être détecté sur les exsudats lésionnels par Enzym Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) également appelé test de Viswell qui reste moins sensible et moins spécifique que les autres techniques.

La présence de spirochètes au niveau de lésions évocatrices constitue la seule certitude diagnostique de syphilis [158]. La présence de spirochètes saprophytes au niveau de la cavité buccale rend impossible la recherche de la bactérie dans cette localisation.

Ces examens directs sont opérateurs dépendants, ils peuvent être faussement négatifs du fait d'un technicien peu expérimenté à reconnaître les tréponèmes, de l'application d'antiseptiques sur les lésions ou de l'utilisation d'une antibiothérapie générale [157]. La non disponibilité d'équipement approprié constitue également une limite à cette technique [158].

3.2.2.1.3. Test d'amplification des acides nucléiques : PCR :

Elle permet de mettre en évidence des fragments d'ADN de *T. pallidum* mais elle n'est pas de pratique courante. Sa sensibilité est de 100% dans le liquide amniotique. Elle est moindre pour le sérum et le liquide céphalo rachidien. Elle est plus spécifique aux niveau buccal et rectal [159].

3.2.2.1.4. Anatomopathologie [160]:

T. pallidum ne peut pas être visualisé dans des échantillons de tissus, mais les résultats histopathologiques peuvent suggérer une syphilis. Comme avec les manifestations cliniques, les modèles histopathologiques varient considérablement. Les résultats peuvent être non spécifiques et subtiles et peuvent imiter de nombreuses autres pathologies. Deux caractéristiques histopathologiques fondamentales sont l'œdème et la prolifération des cellules endothéliales, ainsi que l'infiltration cutanée par les lymphocytes et les plasmocytes. Pendant les phase secondaire et tardive, La présence d'histiocytes dispersés ou organisés en granulomes épithélioïdes, ainsi que celle de cellules géantes isolées sont des signes assez évocateurs de la maladie.

Les lésions cutanées de la syphilis peuvent également mimer une pathologie lymphomateuse, aussi bien sur le plan clinique que pathologique.

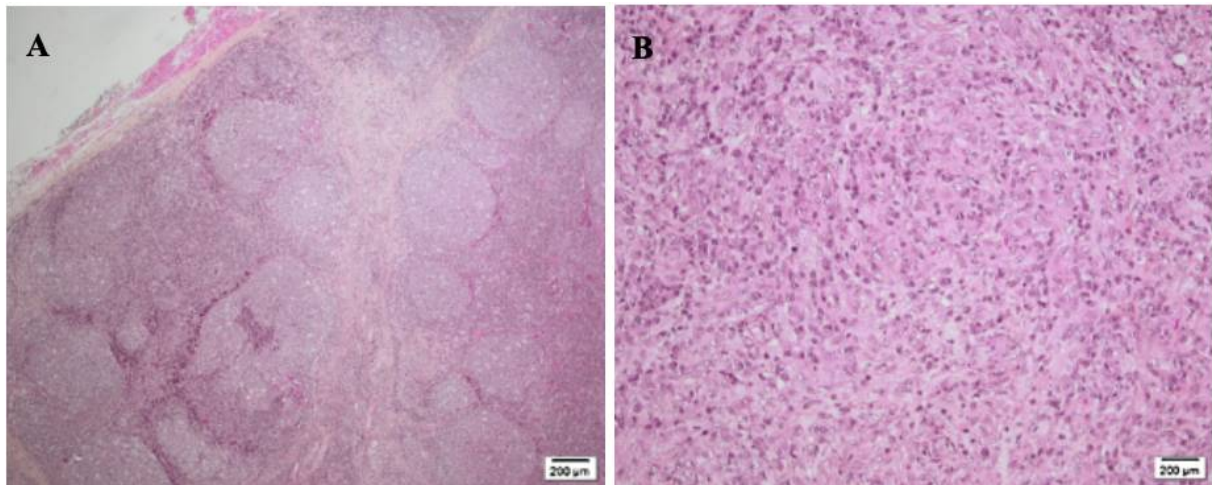


Figure 27: Aspects histologiques évocateurs d'une lymphadénite syphilitique [160]

A : Hyperplasie folliculaire avec follicules de formes variées(HES \times _100)

B : Granulomes épithélioïdes dispersés sans nécrose caséuse (HES \times _200).

3.2.2.2. Méthodes indirectes :

Ils existe deux types de tests sérologiques qui permettent le dépistage et le diagnostic de la syphilis : des tests non tréponémiques (TNT) et des tests tréponémiques (TT). Ces tests ne permettent pas de différencier entre les souches de tréponèmes, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats chez les personnes originaires des pays où les tréponématoses non vénériennes (pian, bejel, pinta) sont endémiques [161].

3.2.2.2.1. Tests sérologiques non tréponémiques :

Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) et Rapid Plasma Reagin (RPR), Unheated Serum Reagin et Toluidine Red Unheated Serum Test sont des exemples de tests capables de mesurer les dommages tissulaires causés par la syphilis en détectant un mélange hétérophile d'IgG et d'IgM.

Ce sont des anticorps dirigés contre la cardiopiline, le cholestérol et la lécithine, qui sont des composants normaux des cellules humaines. On pense que les anticorps proviennent de cellules hôtes endommagées libérant des antigènes ou de *T. pallidum* en se liant et convertissant les lipides inertes en antigènes [96,162].

Ces tests sont manuels et non automatisables, mais ils sont peu coûteux, simples et s'ils sont correctement exécutés, ont une haute sensibilité.

Lorsqu'un TNT est réactif, le laboratoire quantifie la quantité d'anticorps présente, l'exprimant comme un titre. Un titre représente le sérum le plus dilué (après la série 1:1 dilutions avec du sérum non réactif) qui donne toujours un test réactif. Par exemple, un titre de 1:16 signifie que le test est réactif après quatre, mais pas cinq, dilutions du sérum d'un patient. Le suivi des titres dans le temps permet d'évaluer la réponse au traitement.

Les titres RPR sont généralement plus élevés que les titres VDRL et ne peuvent pas être comparés directement. De plus, les titres du RPR ou VDRL peuvent différer d'un laboratoire à l'autre, ce qui rend optimaux les tests ultérieurs dans le même laboratoire. Chez de nombreux patients traités avec succès pour la syphilis, TNT devient finalement non réactif (séro-réversion) [163].

Des faux positifs peuvent survenir dans de nombreuses situations (voir tableau VI).

Des faux négatifs surviennent le plus souvent très tôt ou très tardivement au cours de l'infection, c'est ce qu'on appelle le phénomène prozone.

Bien que les TNT soient positifs chez 70 à 80% des patients atteints de syphilis primaire [164], la séroconversion peut prendre jusqu'à 3 mois [165].

Dans le phénomène prozone, des concentrations élevées d'anticorps empêchent la formation des complexes antigène-anticorps nécessaires pour produire un résultat réactif. A la différence de la zone d'équivalence où le ratio entre anticorps et antigène est optimal. Après la série de dilutions pour diminuer les concentrations d'anticorps, le test devient réactif. Ce phénomène est rare (<2%) et est associé à la grossesse, la co-infection par le VIH et la neurosyphilis [166].

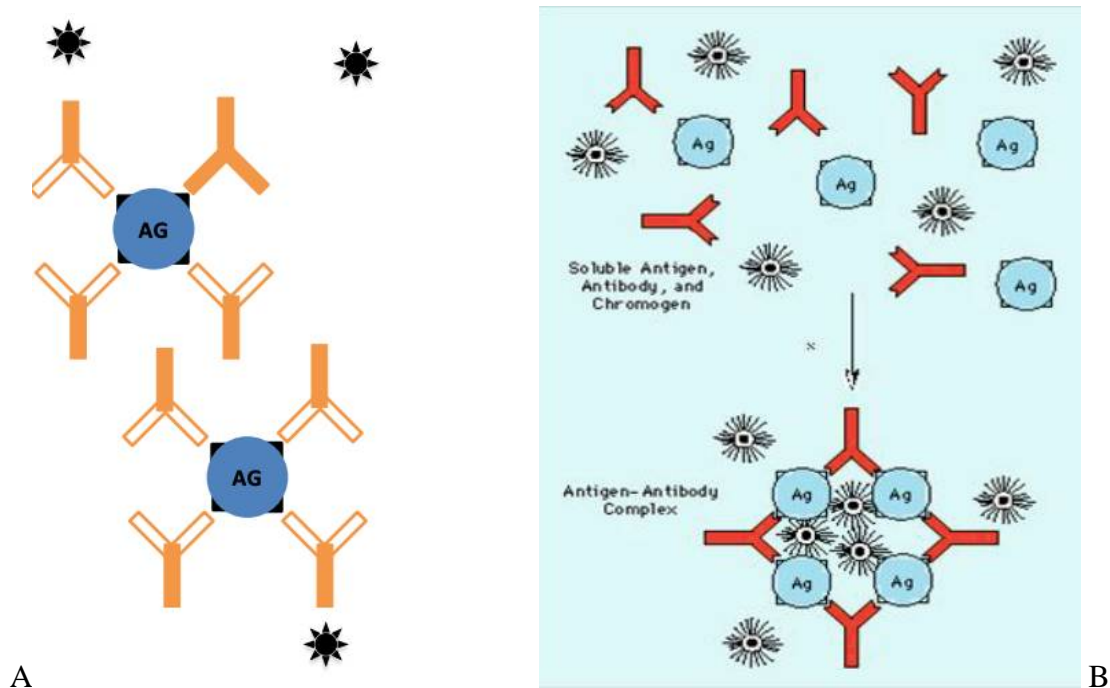


Figure 28: Prozone (A) et zone d'équivalence (B) [166]

3.2.2.2.2. Tests sérologiques tréponémiques :

Les TT mesurent les anticorps IgM et IgG spécifiques des protéines de *T. pallidum*. Ils comprennent des tests plus anciens ; *T.pallidum* Haemagglutination test (TPHA), *T. pallidum* Passive Particle Agglutination test (TPPA), Fluorescent Treponemal Antibody absorption test (FTA-abs test), et des tests plus récents ; Treponemal EIA, Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) et IgG immunoblot, western Blot [167].

Les résultats ne sont généralement communiqués que qualitativement (réactif ou non réactif), sans titres.

Les TT sont généralement plus sensibles que les TNT pendant très tôt dans l'infection. Une sensibilité supérieure est importante lors de la prise en charge d'une infection très précoce chez les patients sans antécédents de syphilis soupçonnés d'être atteints de syphilis primaire.

Les sensibilités des TT se rapprochent de 100% et dépassent 95% pour la syphilis secondaire et tertiaire, respectivement. Ils peuvent avoir des faux positifs (voir tableau VI). Le phénomène prozone ne se produit pas dans les TT.

Les patients atteints de syphilis, dont les TT sont positifs, auront probablement des tests positifs à vie, et les TT ultérieurs ne peuvent pas faire la distinction entre une infection antérieure et actuelle. L'exception se produit chez certains patients traités avec succès pendant des infections précoces, dont les TT redeviennent parfois négatifs [163].

FTAabs test devient obsolète car il prend du temps, cher et difficile à lire. TPHA et TPPA sont manuels et sous réserve de variations individuelles d'interprétation, mais ils sont peu coûteux et largement utilisés. Les tests EIA et CLIA sont automatisés mais souvent coûteux ainsi que sub-optimalement évalués et standardisés [168].

Tableau VI: Cinétique et faux positifs des tests sérologiques de *T. pallidum* [153]

Marqueurs	Cinétique	Fausse positivité
VDRL= RPR	+ à J10–J15 d'apparition du chancre ++ en phase secondaire + faible ou – pendant latence/tertiaire Se négative en 1–2 ans sous traitement	Faux positifs fréquents Autres spirochètes : leptospires, <i>Borrelia</i> hors Lyme, <i>C. trachomatis</i> , serovar L, Herpesviridae, rougeole, oreillons, infection HBV et HCV chroniques, tuberculose, lèpre, brucellose, paludisme, Lupus, péri-artérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, infarctus du myocarde, myélome, maladie de waldenström, grossesse et l'âge avancé
TPHA	+ à J7-J10 du chancre Reste + toute la vie	Faux positifs rares et transitoires Autres spirochètes (Lyme, tréponématose non vénérienne) Très rarement grossesse
EIA(Ig totales)	+ dès J5 d'apparition du chancre ++en phase secondaire et en début de phase de latence Décroissance plus lente que le VDRL +/- en phase tertiaire	Faux positifs rares et transitoires Idem TPHA, dans les fausses positivités le test est positif au seuil
EIA (IgM)	+ dès J5-J7 d'apparition du chancre se négative en 3 semaines se re-positif si nouvelle contamination	Faux positifs rares, dans les infections virales et bactériennes (ascension non spécifique des IgM)
FTA abs	+ dès J5-J7 d'apparition du chancre Se négative en 1 an, plus vite sous traitement	Aux positifs rares et transitoires Autres spirochètes : <i>Leptospira</i> , <i>Borrelia</i>

+: positive; ++: forte positivité; - : négativité

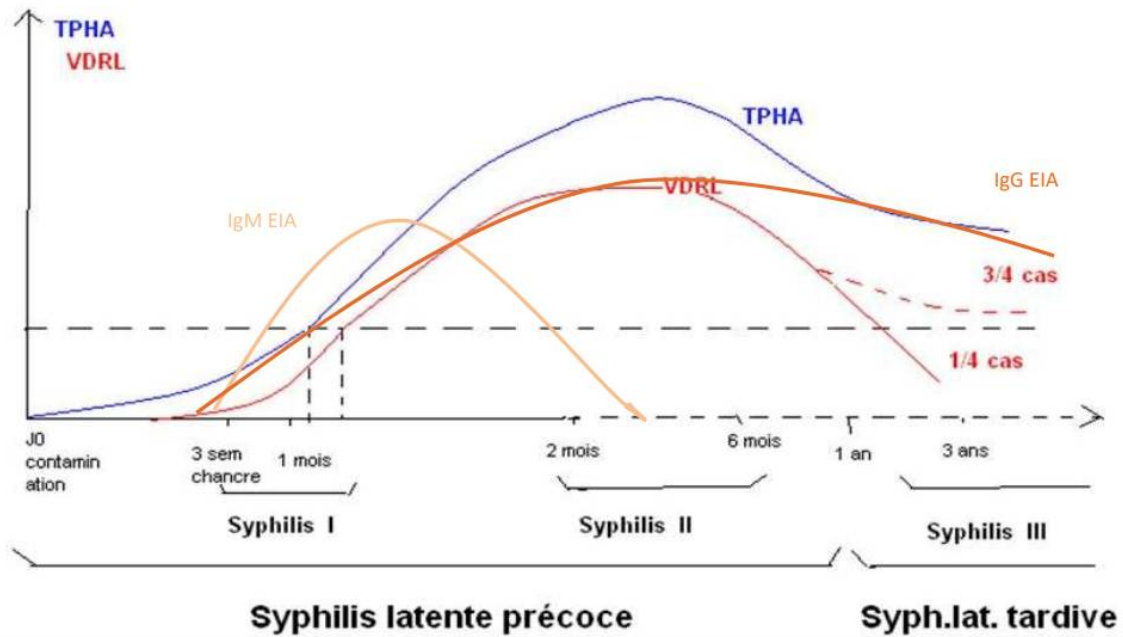


Figure 29: Cinétique des anticorps contre *T. pallidum* selon les différentes méthodes de détection [169]

3.2.2.2.3. Tests rapides (rapid point of care tests) :

Des tests rapides relativement peu coûteux qui fournissent des résultats dans les 30 minutes sont disponibles sur le marché [170]. La plupart utilisent des bandelettes immunochromatographiques recouvertes d'antigènes recombinants de *T. pallidum* pour détecter les anticorps IgM, IgG ou IgA [171].

Les sensibilités (74–98%) et les spécificités (93-99%) sont similaires aux tests conventionnels [172]. Comme les autres TT, ils ne peuvent pas distinguer entre les infections antérieurs et actuels. Des doubles TT / TNT ont été développés, mais ils ont une sensibilité plus faible [173].

Les tests rapides au point de service ont été utilisés le plus souvent dans les milieux pauvres en ressources, en particulier pour le dépistage prénatal et pour les personnes à haut risque qui sont peu susceptibles de surveiller [174].

En 2014, la Food and Drug Administration des États-Unis a autorisé l'utilisation aux TT rapides dans des structures médicales ou non, y compris par la populations générale [175]. Cependant, sur le terrain, le test avait une sensibilité et une spécificité revendiquées [176].

3.2.3. Algorithmes de diagnostic :

Bien que de nombreux tests sérologiques de la syphilis soient commercialement disponibles, décider lequel utiliser comme test de dépistage ou de confirmation peut être difficile pour un laboratoire en raison de facteurs tels que le volume des tests, leurs fréquences, le délai d'exécution, la précision et le coût impliqués .

Il existe deux algorithmes courants pour le diagnostic sérologique de syphilis: les algorithmes traditionnels et inverses [177].

Dans l'algorithme traditionnel, le dépistage sérologique de la syphilis commence par un TNT, suivi d'une confirmation (si TNT réactif) en utilisant un de plusieurs TT, tels que le TPPA [178].

Cette pratique est toujours utilisée comme algorithme standard dans de nombreux laboratoires pour le dépistage de la syphilis. Cependant, cet algorithme a plusieurs limitations, notamment le manque de spécificité, la faible sensibilité, le fonctionnement manuel, et l'interprétation subjective des résultats [179].

Pour réduire le temps et les coûts requis pour le dépistage de la syphilis, d'autres laboratoires ont adopté un algorithme inverse qui commence par un TT.

Il existe 2 schémas de mise en œuvre pour cet algorithme inverse.

Le premier est recommandé par le centre américain de contrôle et de prévention des maladies (USCDC). Ce schéma implique un TT de dépistage réactif initialement tel que EIA/CLIA, suivi d'un TNT quantitatif tel que RPR [180].

Si les résultats des tests initiaux et ultérieurs ne concordent pas, l'échantillon est ensuite testé avec un deuxième TT (TPPA) [181].

Le deuxième schéma est recommandé par le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC). Il implique un TT réactif, suivi d'un second TT différent comme test de confirmation. Si le test de confirmation est réactif, un TNT quantitatif est utilisé pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement [182].

L'algorithme inverse est de plus en plus appliqué en raison de l'amélioration du haut débit et du flux de travail associés à l'automatisation des TT, et il a également potentiellement une sensibilité plus élevée pour la détection de la syphilis primaire et des stade latents par rapport aux TNT.

Les performances des 2 algorithmes dans le sérodiagnostic de la syphilis dans une population avec une faible prévalence de syphilis (1,40%) est comparable [183]. Cette grande cohérence entre ces 2 algorithmes a également été observée dans une population à forte prévalence (11,40%) de syphilis [184].

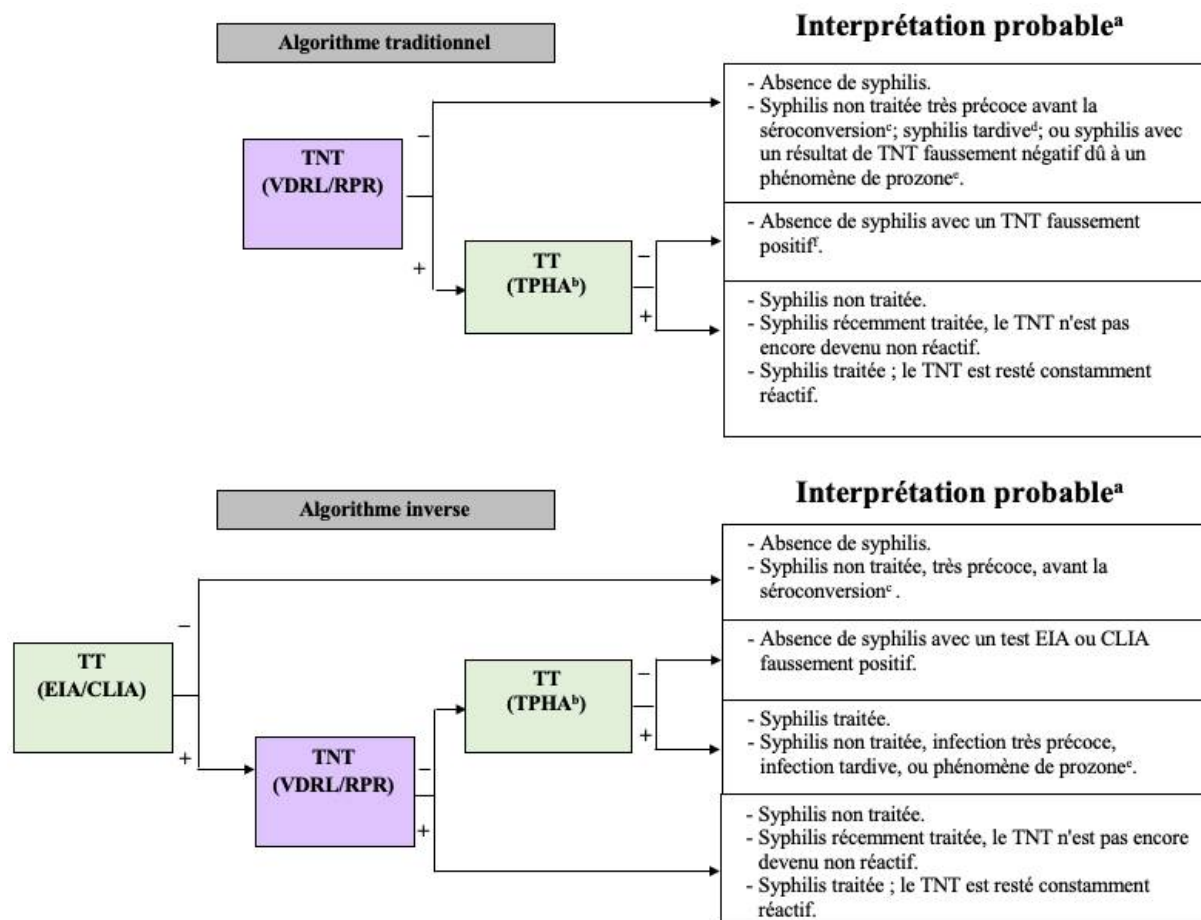


Figure 30: Algorithmes traditionnel et inverse pour le diagnostic de la syphilis [163]

+: Reactive -: Non-reactive

a: Les résultats sérologiques doivent toujours être interprétés en relation avec les résultats cliniques et épidémiologiques suspicion d'infection. Dans les cas complexes, demandez conseil à un spécialiste pour obtenir de l'aide pour l'interprétation des résultats des tests sérologiques.

b: Ou autre TT non-EIA, non-CLIA.

c: En cas de suspicion, demandez au laboratoire d'effectuer un TT, qui devient généralement réactif avant TNT. Si le TT est également non réactif, envisagez un traitement empirique, répétez le test ou utilisez des méthodes de détection directes.

d: En cas de suspicion, demandez au laboratoire d'effectuer un TT, qui reste généralement réactif à vie.

e: En cas de suspicion, demandez au laboratoire de diluer le sérum pour surmonter le phénomène de la prozone.

f: Voir tableau VI pour l'étiologie des résultats de tests faussement positifs. Si la syphilis est fortement suspectée cliniquement, envisagez de répéter le TPPA plus tard, en effectuant un TT différent, en utilisant des méthodes de détection directe (si possible), ou de traiter empiriquement la syphilis.

Les Directives européennes sur la prise en charge de la syphilis citent une troisième option d'utilisation simultanée des TT (TPHA/TPPA) et TNT (VDRL/RPR) comme test de dépistage. Le TNT doit être effectué quantitativement (en particulier si TT est positif). Un test de confirmation (EIA / CLIA ou immunoblot) peut être utilisé pour exclure un TT faux positif uniquement si le TNT est négatif, bien qu'il est recommandé de continuer à traiter un patient avec TNT négatif en cas de suspicion de syphilis précoce, et en cas de patient asymptomatique avec TNT persistant négatif un traitement est généralement pas initié [161].

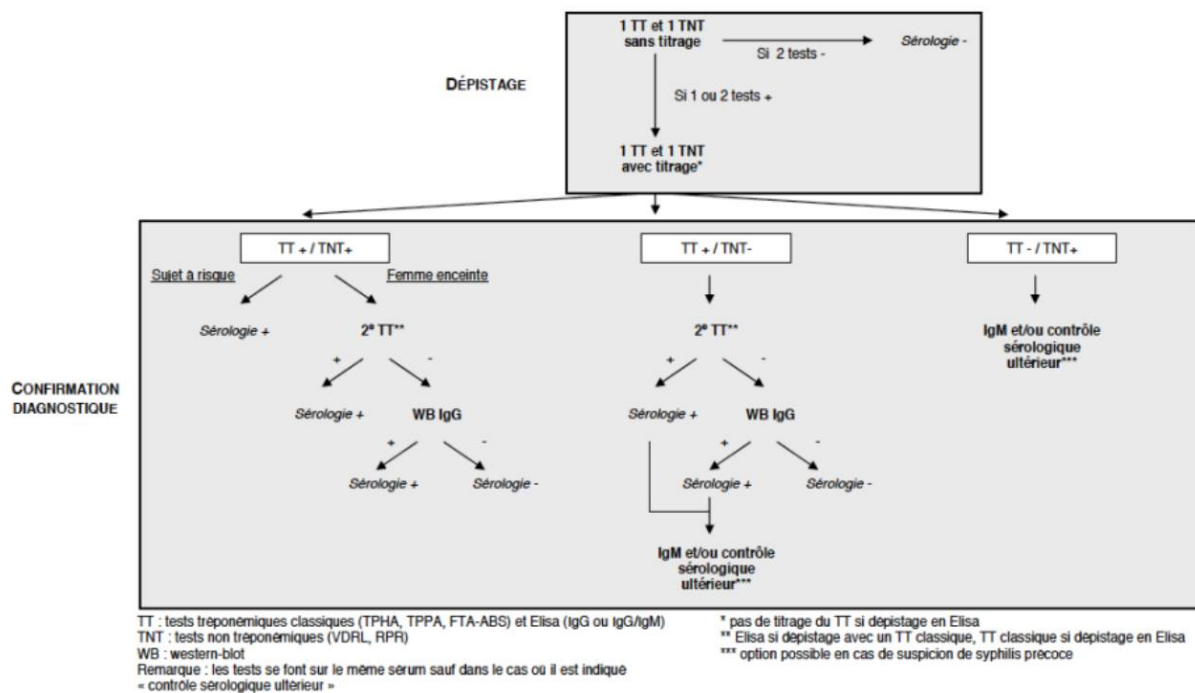


Figure 31: Ancien algorithme de diagnostic de la syphilis utilisé en France [161]

Ce schéma a été adopté par la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) française. En 2015, la haute autorité sanitaire a proposé des recommandations reposant sur un seul test sérologique de dépistage, tréponémique de type EIA automatisable, car beaucoup plus sensible, [161]

Et la NABM a été mise à jour le 8 juin 2018 :

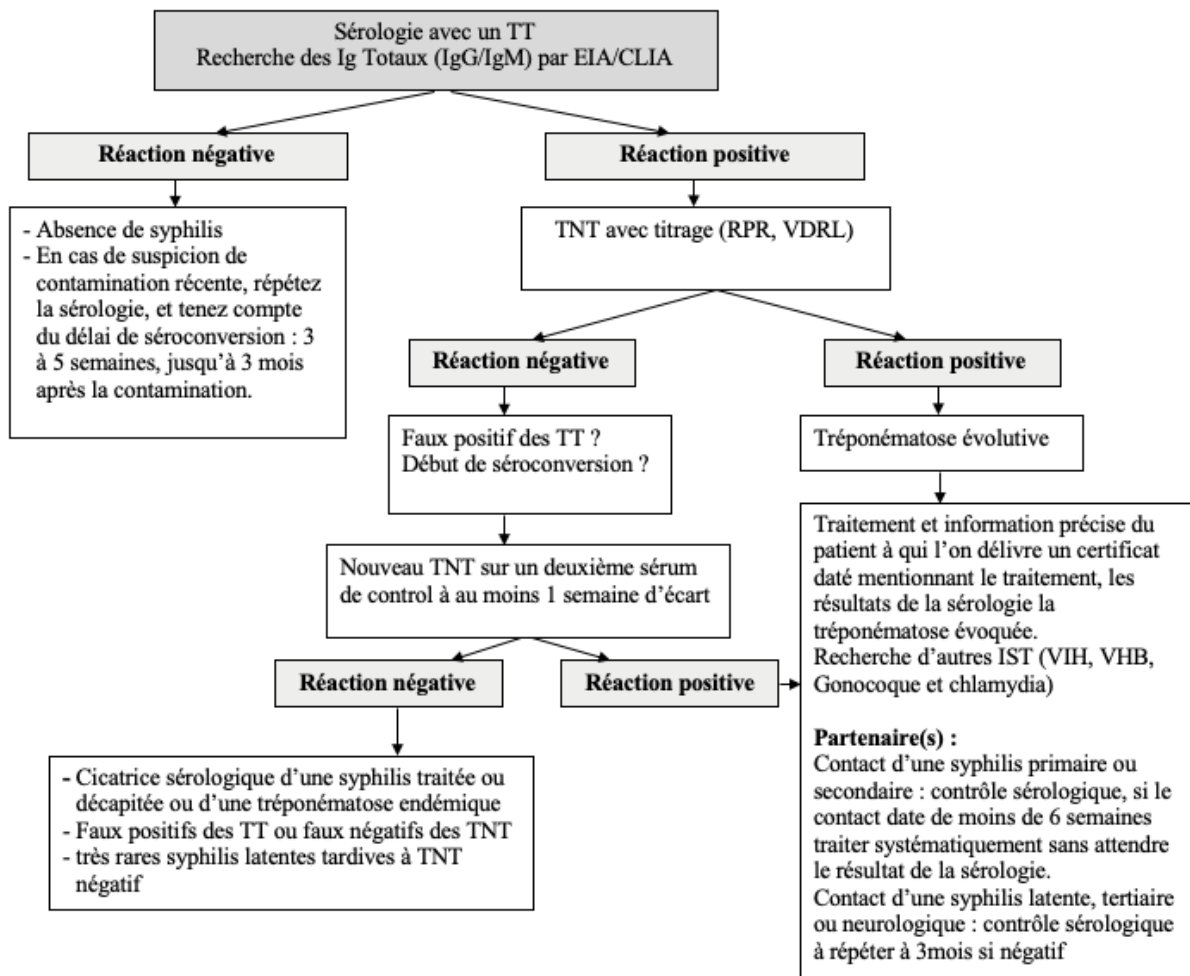


Figure 32: Nouvel algorithme de diagnostic de la syphilis en France [185]

Si le test EIA est négatif, il n'y a pas lieu de réaliser d'autre test. S'il est positif, il convient de réaliser un TNT (de type VDRL, RPR...). S'il est positif (le résultat doit être quantitatif), une infection est très probable et il faut traiter le patient ; s'il est négatif, il peut s'agir d'un début de séroconversion auquel cas le biologiste médical réalisera un 2^e TNT dans un délai compatible avec la détection d'une éventuelle séroconversion, soit à au moins une semaine d'écart. S'il est toujours négatif, conclure à une cicatrice sérologique ou un faux positif en EIA, très rarement une syphilis latente tardive à TNT négatif.

Chez une femme enceinte ayant un test EIA et un TNT positifs sur le premier ou le second prélèvement réalisé au moins 1 semaine plus tard, un Western Blot (ou immunoblot) IgG sera systématiquement réalisé pour confirmer une infection récente. Si la réaction de confirmation est négative, il peut s'agir d'un début de séroconversion ou d'un faux positif du premier TT et du TNT ; il est conseillé de demander un 2e prélèvement de contrôle. En fonction du contexte (antécédents, facteurs de risque, clinique), un traitement peut être indiqué.

Le dosage des IgM est limité à la recherche, chez l'enfant, d'une syphilis congénitale, qui devra être confirmée, en cas de recherche positive, par un Western blot (ou immunoblot) IgM. [185]

The page features four decorative floral corner ornaments, one in each corner, rendered in a dark purple color. Each ornament consists of a central floral motif with swirling lines extending towards the corners of the page.

PRISE EN CHARGE

V. PRISE EN CHARGE :

1. *Chlamydia trachomatis* :

Bien que l'évolution naturelle de l'infection n'a pas été étudiée en détail, il est supposé que de nombreuses infections à *C. trachomatis* disparaissent spontanément au fil du temps [186] et d'autres peuvent passer à un état chronique ou persistant [187].

En tenant compte des séquelles potentiellement graves et de la transmission sexuelle à partir d'un sujet porteur, un traitement antibiotique est recommandé [188].

1.1. Traitement des Infections par les sérovars D-K [189] :

1.1.1. Traitement des infections uro-génitales non compliquées :

Plusieurs protocoles sont possibles, selon l'OMS:

- **Traitement de première intention :**

Doxycycline 100 mg/12heures pendant 7 jours par voie orale (VO)

Ou Azithromycine 1g en une seule prise par VO

Une méta-analyse de 23 essais contrôlés randomisés comparant le traitement des infections urogénitales à *C. trachomatis* par Azithromycine et Doxycycline ont montré une supériorité statistique en faveur de la Doxycycline. Cependant, la différence d'efficacité est cliniquement non significative à 1,5–2,6% (97% contre 95% efficacité). Ainsi les 2 protocoles peuvent être recommandés comme schémas thérapeutiques de première intention [190].

- **Traitement de seconde intention :**

Érythromycine 500mg/6heures pendant 7 jours par VO

Ou Ofloxacine 200mg-400mg/12heures pendant 7 jours par VO

Ou Levofloxacine 500mg/jour pendant 7 jours par VO

- **Traitement de troisième intention :**

Josamycine 500mg/8heures ou 1g/12heures pendant 7 jours par VO

1.1.2. Traitement des formes compliquées :

Plusieurs protocoles sont proposés, aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les différents schémas thérapeutiques recommandés. Prenant comme exemple le traitement de première intention par la Doxycycline 100mg/12heures. Les cas légers et modérés doivent être traités en ambulatoire par voie orale. Si le traitement est administré par voie intraveineuse (IV), cette dernière est poursuivie jusqu'à 24heures après l'amélioration clinique puis le relais par VO est effectué.

La durée optimale du traitement n'est pas bien déterminée, mais la plupart des essais cliniques rapportent une réponse à 10 à 14 jours de traitement.

1.1.3. Traitement chez la femme enceinte et allaitante :

- **Traitement de première intention :**

Azithromycine 1g en une seule prise par VO

- **Traitement de seconde intention :**

Amoxicilline 500mg/8heures pendant 7 jours par VO

Ou Érythromycine 500mg/6heures pendant 7 jours par VO

- **Traitement de troisième intention :**

Josamycine 500mg/8h ou 1g/12heures pendant 7 jours par VO

1.1.4. Traitement des conjonctivites :

Azithromycine 1g en une seule prise par VO

Ou Doxycycline 100 mg/12heures pendant 7 jours par VO

1.1.5. Traitement de l'atteinte ophtalmique ou pulmonaire à *C. trachomatis* chez le nouveau-né :

Le traitement repose sur l'Azithromycine 20mg/kg/jour en une seule prise pendant 3 jours ou l'Érythromycine à la dose de 12,5 mg/kg/6 heures, pour une durée de 14 jours (par VO ou IV). Le taux de succès est voisin de 80 %.

1.2. Traitement de la LGV [189]:

- **Traitement de première intention :**

Doxycycline 100 mg/12heures pendant 21 jours par VO

Ou Azithromycine 1g/ semaine en une seule prise par VO pendant 3 semaines

- **Traitement de seconde intention :**

Erythromycine 500mg/6heures pendant 21 jours par VO

1.3. Suivi et tests de contrôle [191]:

Il n'est pas recommandé d'effectuer systématiquement un test de contrôle bactériologique chez les patients traités par le traitement de 1^{ère} ligne recommandé, mais devrait être pratiqué pendant la grossesse, dans les infections compliquées, si les symptômes persistent, si des schémas thérapeutiques de deuxième ou de troisième intention ont été utilisés et en cas de non-observance du traitement ou de la réexposition est suspectée. Il devrait également être pris en compte dans les infections extra-génitales, en particulier quand l'Azithromycine a été administré pour le traitement des infections rectales. Quand indiqué, le test de contrôle utilisant les TAANs doit être effectué 4 semaines après la fin du traitement.

Afin de détecter une réinfection, les tests doivent être répétés en 3 à 6 mois. Ils devraient idéalement être offerts aux jeunes femmes et hommes (<25 ans) dont le test est positif pour *C. Trachomatis*.

2. *Neisseria gonorrhoeae* :

Selon l'OMS, le choix de la stratégie thérapeutique (à la fois pour la bithérapie et la monothérapie) doit prendre en considération les données locales concernant la résistance.

Dans les milieux où les données locales de résistance ne sont pas disponibles, l'OMS suggère une bithérapie plutôt qu'une monothérapie.

2.1. Traitement des infections uro-génitales [192]:

- **Bithérapie :** Céftriaxone 250mg une seule injection en intra-musculaire (IM) plus 1g d'Azithromycine en une seule prise par VO.

Ou Céfixime 400mg en une seule prise par VO plus 1g d'Azithromycine en une seule prise par VO.

- **Monothérapie** (en fonction des données locales disponibles sur la résistance) :

Céftriaxone 250 mg en une seule injection IM

Ou Céfixime 400 mg en une seule prise par VO

Ou Spectinomycine 2g en une seule injection IM (en dehors d'une infection oropharyngée).

2.2. Retraitement en cas d'échec [192]:

- Si une réinfection est suspectée, il faut retraiter avec un schéma thérapeutique recommandé par l'OMS, renforcer l'abstinence sexuelle ou l'utilisation du préservatif, et fournir un traitement au partenaire.
- Si l'échec du traitement est survenu après un traitement avec un protocole non recommandé par l'OMS, retraitez avec un protocole recommandé par l'OMS.
- Si échec et si des données de résistance sont disponibles, retraitez selon la sensibilité.
- Si l'échec du traitement est survenu après un traitement avec un médicament recommandé par l'OMS en monothérapie, retraitez avec une bithérapie recommandée par l'OMS.
- Si l'échec du traitement en bithérapie recommandée par l'OMS, retraitez par une des bithérapies suivantes :

Céftriaxone 500 mg en une seule injection IM PLUS 2g d'Azithromycine en une seule prise par VO

Ou Céfixime 800 mg une seule prise par VO PLUS 2g d'Azithromycine en une seule prise par VO.

Ou Gentamicine 240 mg en une seule injection IM PLUS 2g d'Azithromycine en une seule prise par VO.

Ou Spectinomycine 2g en une seule injection IM PLUS 2g d'Azithromycine en une seule prise par VO.

2.3. Traitement des conjonctivites néonatales à *N. gonorrhoeae* [192]:

Céftriaxone 50 mg/kg (dose maximale 150 mg) en une seule injection IM.

Ou Kanamycine 25 mg/kg (dose maximale 75 mg) en une seule injection IM.

Spectinomycine 25 mg/kg (dose maximale 75 mg) en une seule injection IM.

Dans le but de la prévention de l'atteinte ophtalmique gonococcique et chlamydiale néonatale, l'OMS recommande une prophylaxie oculaire topique. Différentes options d'application topique sur les deux yeux immédiatement après la naissance sont suggérées :

- Pommade oculaire au chlorhydrate de tétracycline à 1%
- Pommade ophtalmique à 0,5% d'érythromycine
- Solution de povidone iodée à 2,5% (à base d'eau)
- Solution de nitrate d'argent à 1%
- Pommade oculaire au chloramphénicol à 1%.

Le coût et résistance locale à l'Érythromycine, la Tétracycline et le Chloramphénicol dans l'infection gonococcique peuvent déterminer le choix de médicaments. Des précautions doivent être prises pour éviter de toucher le tissu oculaire lors de l'application du traitement topique et de fournir une solution à base d'eau de povidone iodé. **N'UTILISEZ PAS DE SOLUTION D'IODE POVIDONE À BASE D'ALCOOL.**

2.4. Traitement de la septicémie gonococcique [139]:

L'hospitalisation est recommandée pour le traitement initial. Traitement recommandé :

- **Thérapie initiale:**

(1) Céftriaxone 1 g par voie IM ou IV toutes les 24 heures.

(2) Spectinomycine 2 g par voie IM toutes les 12 heures.

Le traitement doit se poursuivre pendant 7 jours, le relais par VO est possible 24 à 48 heures après l'amélioration des symptômes.

Les protocoles recommandés sont :

Céfixime 400 mg/12h

ou si la sensibilité au fluoroquinolone est confirmée, Ciprofloxacine 500 mg/12h

ou Ofloxacine 400 mg/12h

La durée du traitement est prolongée à 10 à 14 jours si méningite, endométrite et salpingite et à 4 semaines si endocardite.

2.5. Suivi et tests de contrôle [139]:

Un contrôle clinique est systématique doit être réalisé une semaine après l'achèvement du traitement pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement, adapter le traitement aux résultats bactériologiques et assurer la notification du ou des partenaires.

Un contrôle bactériologique par TAAN est indiqué à J7 dans tous les cas pour identifier la persistance de l'infection et détecter l'émergence des résistances. Ce contrôle est particulièrement important à réaliser en cas d'infection pharyngée, qui est beaucoup plus difficile à traiter que les infections génitales et ano-rectales ou si persistance de signes cliniques dans les autres localisations à *Chlamydia*. Chez les patients asymptomatiques, le test peut être réalisé 2 semaines suivant la fin du traitement et idéalement, tous les positifs devraient être cultivés et associés à un test avec tests de sensibilité avant la poursuite du traitement.

3. Co-infection *C.trachomatis* /*N. gonorrhoeae* [139,193] :

3.1. Traitement des co-infections *C.trachomatis* /*N. gonorrhoeae*:

La co-infection est courante. Le traitement des 2 infections est systématiquement associé. Si le traitement de la gonorrhée ne comprend pas l'Azithromycine, traitement par Azithromycine ou Doxycycline doit être administré pour une co-infection chlamydiale possible, à moins qu'une co-infection a été exclue par les tests NAATs.

En cas d'infection génitale haute, le Métronidazole est inclus dans certains schémas thérapeutiques afin d'améliorer la couverture des bactéries anaérobies qui peuvent avoir un rôle dans la pathogenèse des PID.

Les anaérobies sont probablement d'une importance relativement plus grande chez les patients atteints de PID sévère et certaines études ont montré de bons résultats sans l'utilisation de Métronidazole qui peut donc être arrêté en cas de PID légère ou modérée.

3.2. Éducation et prise en charge des partenaires en cas de *C. trachomatis* et de *N. gonorrhoeae* [139,191] :

Les partenaires sexuels doivent être contactés et se faire proposer des tests avec traitement et conseil pour la gonorrhée et chlamydie.

En cas d'infection à *Chlamydia*, il s'agit idéalement des partenaires sexuels dans les 6 mois précédant l'apparition des symptômes ou du diagnostic. Pour les cas de gonorrhée, il s'agit de tous les partenaires sexuels dans les 60 jours précédant l'apparition des symptômes ou du diagnostic. Si le dernier contact sexuel a eu lieu avant les 60 jours, le dernier partenaire doit être évalué.

Les patients dont le test est positif doivent être conseillés de s'abstenir de tout contact sexuel jusqu'à 7 jours après que leurs partenaires et eux aient terminé le traitement et leurs symptômes possibles ont disparu.

Les patients et leur contacts sexuels doivent bénéficier d'une éducation à propos de l'infection, en particulier sur la transmission, la prévention et les complications. Il est recommandé que des informations verbales et écrites soient fournies.

Le dépistage des autres IST, y compris la recherche du VIH, syphilis et hépatite B doit être proposé et encouragé.

Si le ou les contacts sexuels ne participent pas à l'évaluation et les tests, le traitement épidémiologique devrait idéalement être offert.

4. *Treponema pallidum* :

En raison de la lenteur du cycle de multiplication de *T. pallidum* et de la nécessité d'assurer une bonne observance par une injection unique, les Pénicillines retardés sont privilégiées, quel que soit le stade de la maladie.

Les sociétés savantes s'accordent sur le fait que le traitement doit être le même quel que soit le statut VIH et les traitements recommandés soient similaires entre les sociétés. Prenant l'exemple des recommandations de l'OMS de 2016 [194]:

4.1. Traitement de syphilis précoce :

Une seule injection IM de 2.4 millions d'unités (MU) de Benzathine Benzylpénicilline G (BPG) suffit. La procaine pénicilline 1.2 MU/j en IM pendant 10-14 jours peut être utilisée en deuxième intention.

En cas d'allergie à la Pénicilline, il est proposé d'utiliser la Doxycycline 100mg/12heures par VO pendant 14 jours ou la Céftriaxone 1g/jour par injection IM pendant 10-14 jours ou l'Azithromycine 2g par VO en une seule prise.

En cas d'allergie à la Pénicilline chez la femme enceinte, il est suggéré d'utiliser, avec prudence, l'Érythromycine 500 mg/6heures par VO pendant 14 jours ou la Céftriaxone 1g/jour par voie IM pendant 10 à 14 jours ou l'Azithromycine 2 g une seule par VO.

4.2. Traitement de syphilis tardive :

3 doses de 2,4 MU de BPG sont indiquées, à une semaine d'intervalle. Ou la Procaine Pénicilline 1,2 MU/j en IM pendant 20jours en deuxième intention.

En cas d'allergie à la Pénicilline ou si désensibilisation orale à la Pénicilline est impossible, la Doxycycline 100mg/12heures par VO pendant 30 jours est indiquée. cette dernière est contre-indiquée en cas de grossesse, dans ce cas il est suggéré d'utiliser, avec prudence, l'Érythromycine 500 mg/6heures par VO pendant 30 jours.

4.3. Traitement de syphilis congénitale :

En cas de syphilis congénitale confirmée ou chez les nourrissons cliniquement normaux, mais dont les mères avaient une syphilis non traitée, une syphilis mal traitée (y compris le traitement dans les 30 jours suivant l'accouchement) ou la syphilis qui a été traitée avec protocole sans Pénicilline :

- Pénicilline benzylique aqueuse 100 000 à 150 000 U/kg /jour par voie IV pendant 10 à 15 jours.
- Procaine Pénicilline 50 000 U/kg/jour par voie IM pendant 10 à 15 jours.

Chez les nourrissons qui sont cliniquement normaux et dont les mères souffraient de syphilis, traités de manière adéquate sans aucun signe de réinfection, l'OMS suggère une surveillance étroite.

4.4. Traitement en présence de signes neurologiques, ORL ou ophtalmologiques :

L'OMS ne fournit pas un protocole adapté. En revanche les recommandations européennes proposent une seconde alternative à la BPG 18-24 MU/j en IV pendant 10-14j: l'administration de Céftriaxone 1-2g/jour par voie IV pendant 10 à 14 jours ou Procaine Penicilline G 1.2-2.4 MU/j en IM + Probenecid 500mg x4/j par VO pendant 10-14j

Et seul le CDC propose une alternative à la désensibilisation à la Pénicilline : un traitement par Céftriaxone 2g/jour par voie IM ou IV pendant 10 à 14 jours, considérant que le risque d'allergie croisée entre céphalosporine de troisième génération et Pénicilline est négligeable.

4.5. Suivi et tests de contrôle [167]:

Le suivi thérapeutique d'une infection tréponémique s'effectue sur le TNT avec titrage des anticorps et reprise en parallèle de l'échantillon antérieur :

- **En cas de syphilis précoce** : contrôles à 3, 6 et 12 mois ;
- **En cas de syphilis tardive** : contrôles à 6, 12 et 24 mois (plus fréquemment chez les patients VIH+ et les femmes enceintes).

L'efficacité thérapeutique (guérison) est attestée par une négativation ou une diminution de 4 fois du titre du TNT.

Une ré-ascension x4 du titre du TNT signe une recontamination (possible car les anticorps résiduels ne sont pas protecteurs).

Un examen de suivi du liquide céphalorachidien doit être effectué 6 semaines à 6 mois après le traitement de la neurosyphilis.

4.6. Éducation et prise en charge des partenaires [167]:

Tous les patients atteints de syphilis doivent être vus en consultation pour une éducation sanitaire et une confirmation de tout antécédent de traitement.

Les contacts sexuels devraient inclure toutes les personnes qui avez eu des relations sexuelles protégées ou non avec des individus infectés. Pour les patients atteints de syphilis primaire, les contacts sexuels au sein des 3 derniers mois doivent être notifiés car la période d'incubation dure jusqu'à 90 jours.

La notification aux partenaires peut s'étendre jusqu'à 2 ans pour les patients en syphilis secondaire avec rechute clinique ou dans la syphilis latente précoce. Des périodes plus longues peuvent être nécessaires pour ceux atteints de syphilis latente tardive et tardive.

Un traitement épidémiologique immédiat des contacts sexuels devrait être envisagé (en particulier des femmes enceintes), à moins que les contacts ne puissent y assister régulièrement pour exclure la syphilis par examen clinique et sérologique (0, 4 semaines et 3 mois).

Des tests sérologiques pour la syphilis doivent être effectués dès la première visite et répétés à 6 semaines et 3 mois.

5. Approche syndromique :

Dans certaines situations, le diagnostic étiologique des IST par les prestataires de soins est difficile à établir. Il pose des problèmes de temps, de ressources, augmente le coût et réduit l'accès au traitement. En outre, la sensibilité et la spécificité des tests du commerce peuvent varier considérablement, diminuant la fiabilité des tests diagnostiques. Peu de centres de santé des pays en développement disposent du matériel de laboratoire ou des compétences requis pour procéder au diagnostic étiologique des IST. Pour surmonter cette difficulté, une approche syndromique de la prise en charge des patients atteints d'IST a été mise au point et encouragée dans un grand nombre de pays en développement [195].

L'approche syndromique (prise en charge syndromique des cas) est définie par l'OMS par ces caractéristiques [1]:

- Selon le syndrome clinique engendré, les agents pathogènes responsables sont classés
- Le patient est traité pour toutes les causes majeures du syndrome ;
- S'assurer que les partenaires/patients sont traités, conseillés, éduqués en matière d'adhésion au traitement et de réduction des risques.
- Les différents syndromes selon l'OMS :
 - Écoulement urétral et/ou dysurie.
 - Écoulement vaginal et/ou douleur abdominale basse.
 - Conjonctivite du nouveau-né.
 - Tuméfaction scrotale.
 - Ulcération génitale.
 - Bubon inguinal.

La prise en charge des IST selon l'approche syndromique dans les pays où le diagnostic paraclinique n'est pas facilement accessible est une option efficace.

Les avantages de l'approche syndromique (répondre rapidement à l'inconfort de la patiente, juguler la propagation des IST dans la population, ce qui est abordable dans les pays pauvres en ressources) ne devraient pas faire oublier le fait que le traitement probabiliste est très inexact et devrait être abandonné là où les ressources le permettent [196].



PRÉVENTION



VI. PRÉVENTION :

1. Mesures générales [197] :

L'OMS a fait de la prévention des IST l'une de ses priorités dans le cadre de la stratégie mondiale de 2016-2021.

Parmi les efforts de prévention proposés figurent des programmes d'information et d'éducation mettant notamment l'accent sur une meilleure sensibilisation aux IST, la réduction du nombre de partenaires sexuels, le recours accru au dépistage des IST, y compris du VIH, le recul de l'âge du premier rapport sexuel et la promotion du bien-être sexuel, ainsi que la promotion des préservatifs masculins et féminins en vue d'une protection double contre les IST et les grossesses non désirées.

Cela est possible à différents niveaux, à travers les parents, les écoles, les réseaux sociaux et les structures sanitaires notamment les centres de planification familiale comme points additionnels de prestation de soins et de distribution de préservatifs aux femmes potentiellement à risque d'IST.

2. Vaccination :

Le besoin d'une vaccination contre les IST bactériennes est évident, compte tenu de l'ampleur de ces infections et de leurs conséquences, en termes de santé publique. Plusieurs essais sont en cours dans ce domaine mais à l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin disponible.

Les difficultés de mise au point de vaccin sont liées aux obstacles nombreux inhérents aux caractéristiques des germes en cause et au faible nombre, voire à l'absence, de modèles animaux. L'élaboration future de vaccins ne pourra se faire que grâce à une avancée dans la compréhension des antigènes « protecteurs » [198].



DÉPISTAGE



VII. DÉPISTAGE [197]:

Le dépistage constitue un axe très important dans la lutte contre les IST. Il permet de poser un diagnostic précoce et de fournir un traitement et une prise en charge efficace afin de limiter la propagation de l'infection. Le dépistage des IST est proposé dans plusieurs situations par le clinicien. D'abord dans le cadre évident d'une suspicion d'IST lorsque celle-ci est symptomatique avec une notion de rapport à risque. Mais il doit ensuite être proposé dans d'autres situations pour trouver les cas asymptomatiques qui sont aussi à risque de transmission des IST, essentiellement chez les groupes à risques. Il s'agira notamment des groupes qui présentent le plus de risques d'avoir des partenaires sexuels multiples, comme les travailleurs du sexe et leurs clients. Les autres groupes concernés seront notamment les hommes homosexuels, les transgenres et les personnes déjà porteuses d'une infection sexuellement transmissible, y compris les personnes vivant avec le VIH. Parmi les autres personnes particulièrement exposées aux IST peuvent figurer les jeunes et les adolescents, les femmes, les populations mobiles, les enfants et les adolescents des rues, les détenus, les personnes qui se droguent et celles qui sont touchées par des conflits et des troubles.

Les IST les plus dépistées en pratique courante sont le VIH, le VHB, le VHC, la syphilis et les urétrites par *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*.



***EMERGENCE
DES RÉSISTANCES***

VIII. ÉMERGENCE DES RÉSISTANCES :

Devant l'évolution épidémiologique changeante des IST montrant une recrudescence des cas, certaines études se sont intéressées aux profils de résistances qui se sont développées chez les agents infectieux responsables de ces pathologies. Devant ces résistances émergentes, il est intéressant de savoir les lignes d'antibiotiques concernées afin d'éviter une prescription de ceux-ci dans le cadre des soins primaires et d'éviter des infections qui persistent.

1. Méthodes d'étude des résistances :

L'étude des résistances se fait *in vitro* par l'analyse des concentrations minimales d'inhibition (CMI). Les CMI de différents antibiotiques peuvent être mesurées au laboratoire pour les souches cliniques, si elles ont toutefois pu être isolées.

Plus précise que la méthode de diffusion en gélose (dite des disques), la technique E-test permet de réaliser en routine une appréciation des CMI pour les principales molécules utilisées en thérapeutique. Par référence aux seuils de concentration définis par l'European Comitee on Antimicrobial Suceptibility Testing (EUCAST), chaque isolat pourra être défini comme sensible ou résistant aux molécules éprouvées [199].

2. *Chlamydia trachomatis* :

2.1. Sensibilité aux antibiotiques :

Étant donné le cycle de développement particulier des *Chlamydiae*, les antibiotiques susceptibles d'avoir une activité doivent pénétrer plusieurs membranes, celle de la cellule-hôte, celle de la vacuole et celle de la bactérie [49].

Les antibiotiques actifs sont ceux qui ont une bonne pénétration cellulaire. Les macrolides (Érythromycine, Azithromycine), les tétracyclines (Doxycycline) et les quinolones (Ciprofloxacine, Ofloxacine) sont généralement utilisés [200].

2.2. Résistance naturelle :

Les *Chlamydiae* présentent une résistance naturelle aux aminosides, à la Vancomycine, aux quinolones de première génération, au Métronidazole et à la Colimycine [201].

2.2.1. Aminosides :

Les aminosides interagissent avec la sous-unité ribosomale 30S, qui à son tour interfère avec l'initiation de la traduction du matériel génétique [202].

Comme cette famille a une faible pénétration dans les cellules de mammifères, les valeurs de CMI pour *C. trachomatis* sont assez élevées (environ 1 mg/ml), par conséquent, ces médicaments ne sont pas utilisés dans des conditions cliniques de routine [203].

2.2.2. Bêta-lactamines :

Parmi les β -lactamines, seules la Pénicilline G et l'Amoxicilline présentent une certaine activité, qualifiée de paradoxale.

Les β -lactamines agissent en se liant de manière irréversible aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), bloquant ainsi la biosynthèse des PG, ce qui entraîne une action bactéricide [204].

Chez *C. trachomatis* trois PLP ont été clairement démontrés, mais pendant longtemps les PG n'étaient pas détectables. On sait maintenant que plusieurs *Chlamydiae* possèdent des structures semblables à des PG. L'agent pathogène humain *C. trachomatis* n'a pas de sacculus mais une structure en anneau de PG discrète, transitoire et limitée au plan de division pendant la phase répllicative de leurs cycles de développement. La biosynthèse de PG se produit uniquement dans la forme intracellulaire de *Chlamydia* et est nécessaire à l'élargissement, la division et la transition entre les différentes formes de développement de la bactérie. Cela explique l'action de la Pénicilline qui, en empêchant cette différenciation, entraîne la formation et l'accumulation de formes morphologiquement anormales, non cultivables CA.

Par conséquent, même en absence d'un besoin d'osmoprotection, les *C. trachomatis* maintiennent une structure de PG rudimentaire et sensible aux β -lactamines pour la cytokinèse [205].

La répllication chromosomique et plasmidique de l'ADN de *C. trachomatis* n'est pas affectée par le traitement à la Pénicilline. Son élimination permet la reprise du cycle de développement, les CA élargis ne retrouvent pas leur forme normale mais conservent leur taille et leur structure plus grandes et restent relativement immobiles au sein de l'inclusion [206].

2.3. Résistance acquise :

La résistance de *C. trachomatis* aux médicaments a rarement été rapportée. En milieu clinique, les TAANs sont couramment utilisés pour détecter *C. trachomatis*, mais la culture n'est pas systématiquement effectuée. Il serait donc difficile, de surveiller la sensibilité aux antibiotiques. Ainsi, l'émergence et la propagation des résistances aux médicaments pourraient être négligées.

2.3.1. Types et fréquences des résistances aux antibiotiques chez *C. trachomatis* :

Les taux d'échecs au traitement clinique est de 5 à 23%, selon la population testée [207]. Bien que la majorité des cas puissent être expliqués par une réinfection ou par l'absence de traitement adapté, certains suggèrent une résistance [208].

L'échec lié à la résistance prouvée en laboratoire n'est pas un événement courant chez l'homme. Une majorité d'études rapporte une sensibilité excellente de *Chlamydia* [209].

La résistance de *C. trachomatis* aux antibiotiques était démontrée en laboratoire en utilisant le passage en série des souches dans des concentrations sub-inhibitrices de la Rifampicine, de fluoroquinolones et de macrolides [210].

Il existe peu de rapports, mais d'importance considérable, qui décrivent la résistance in vivo [211]. Tous les rapports informent sur un nombre limité de cas de *C. trachomatis* détectés et confirmés en laboratoire qui sont résistants ou dont la sensibilité est réduite.

Tableau VII: Résistance de *C. trachomatis* chez des patients ayant un échec de traitement clinique [211]

Les antibiotiques testés	Le nombre d'isolats cliniques	Le CMI	Référence
Tétracycline, Doxycycline, Erythromycine	5	≥8µg/ml	[212]
Tétracycline	1	>64 µg/ml	[213]
Doxycycline, Azithromycine, Ofloxacin	3	>4 µg/ml	[214]
Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin	14	4-64 µg/ml	[215]
Doxycycline, Azithromycine	5	4-8 µg/ml	[216]

Il existe deux types (ou modèles) de résistance décrite chez *Chlamydia* :

Homotypique dans laquelle la plupart des organismes survivent à des concentrations bien au-dessus de la CMI et hétérotypique, un modèle dans lequel de petits nombres d'organismes (moins de 1%) survivent aux concentrations supérieures à la CMI [217].

Tous les isolats humains résistants mis en évidence présentaient un profil de résistance hétérotypique [212-216]. De plus, les isolats résistants ont montré une viabilité réduite (c'est-à-dire qu'ils ne pouvaient pas survivre à un passage à long terme) ou ils ont perdu leur résistance au passage. Il est possible que la résistance hétérotypique aux antibiotiques chez *C. trachomatis* soit associée à une aberrance comme avec la Pénicilline [203].

Vu que la résistance homotypique n'a pas encore été documentée dans le cas de *C. trachomatis* Borel et al. posent l'hypothèse que certains échecs au traitement peuvent être expliqués par le développement d'une résistance aux antibiotiques hétérotypique due à une croissance plus lente dans certains environnements ou entrée dans une réponse au stress dans laquelle les organismes sont réfractaires au traitement antibiotique [218].

Une explication de la résistance de *C. trachomatis* comme étant un phénomène rare in vivo malgré la pression sélective peut être due à son cycle de développement unique. L'imperméabilité de CE et l'isolement de CR (qui échange facilement l'ADN) dans l'inclusion intracellulaire limitant l'échange génétique avec l'ADN du non-soi [219], ce qui rend difficile à la *Chlamydia* d'acquérir des gènes de résistance [220]. L'autre, explication plus plausible (qui s'est avérée jouer un rôle important dans la résistance aux macrolides) est que les mécanismes qui confèrent la résistance élevée aux *Chlamydiae* ont sévèrement affecté le pouvoir infectieux et peuvent ainsi limiter l'émergence de clones hautement résistants in vivo de ces pathogènes [221].

Tableau VIII: Gènes et mutations associés à la résistance aux antibiotiques dans des souches de *Chlamydia* isolées chez l'homme [222]

Auteurs	L'année	Antibiotiques	Gènes	Mutations
Y.Jiang et al	2015	Macrolide	23S rARN	T2611C, A2057G, A2059G
H. Zhu et al	2009	Macrolide	23S rARN	A2057G, A2059G, T2611C, A2058C
O. Misyurina et al	2003	Macrolide	23S rARN	A2058C, T2611C
H. Zhu et al	2009	Macrolide	L4	Pro109(CCG) ->Leu(CTG) Pro 151(CCG) - >Ala(GCC)
H. Zhu et al	2009	Macrolide	L4	G274A, C276T, C339T, C466G
O. Misyurina et al	2003	Macrolide	L22	Gly52(GGC)->Ser(AGC) Arg65(CGT)->Cys(TGT) Val77(GTC)->Ala(GCC)
M. Misyurina et al	2007	Macrolide et Fluoroquinolone	GyrA	Val60 -> Ala (GTA -> GCA) His129 -> Gln (GAC -> GAG)
A. Kutlin et al	2004	Rifalazil	rpoB	V136F
R. Suchland et al	2004	Rifalazil	rpoB	H471N, H471L,I517M
A. Kutlin et al	2004	Rifalazil et rifamycine	rpoB	H471Y
R. Suchland et al	2004	rifampine	rpoB	D461N, H471N V466A, I517M
U. Dreses et al	2003	Rifampine	rpoB	Ala522 -> Val His526 -> Tyr Gln563 -> Arg Ile417 -> Val Ile532 -> Met
S. Babus et al	1998	Quinolone	GyrA	Ser83 -> Ile

3. *Neisseria gonorrhoeae* :

3.1. Sensibilité aux antibiotiques :

N. gonorrhoeae est sensible à de nombreux antibiotiques.

Tableau IX: Catégorisation des souches de gonocoque en fonction des concentrations critiques d'antibiotiques et des recommandations des sociétés savantes [223].

Molécule	EUCAST 2019		CLSI 2019	
	S ≤	R >	S ≤	R ≥
benzylpenicilline	0.06	1.0	0.06	2.0
céfixime	0.125	0.125	0.25	–
céfotaxime	0.125	0.125	0.25	–
céftriaxone	0.125	0.125	0.25	–
Azithromycine*	1.0	1.0	1.0	–
ciprofloxacine	0.03	0.06	0.06	1.0
Ofloxacine	0.125	0.25	0.25	2
Tétracycline	0.5	1.0	0.25	2.0
spectinomycine	64	64	32.0	128.0

*L 'Azithromycine est toujours utilisée en association avec un autre efficace agent

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institut

3.2. Résistance naturelle :

N. gonorrhoeae résiste naturellement à la Vancomycine, au Triméthopriprime, aux glycopeptides, aux Lincosamides, à la Colistine ainsi qu'à la Polymyxine B [140].

3.3. Résistance acquise :

3.3.1. Mécanismes de résistance :

Le gonocoque a toujours été capable de développer une sensibilité réduite ou une résistance après l'introduction d'un nouveau traitement antibiotique grâce à de nombreux mécanismes [224]:

- La destruction ou la modification enzymatique de l'antibiotique.
- La modification ou la protection des cibles pour éviter la liaison.
- L'augmentation de l'exportation de l'antibiotique (par exemple, via la pompe d'efflux MtrC–MtrD–MtrE).

La diminution de l'utilisation de l'antibiotique (par exemple, par porine PorB).

Ces mécanismes sont dus soit à une mutation sélective, soit à l'acquisition par transmission horizontale à partir d'autres souches ou espèces [14].

Certains déterminants suffisent à eux seuls pour expliquer un phénotype de résistance à un antibiotique mais, le plus souvent, l'acquisition d'un déterminant n'entraîne qu'une élévation de la CMI et c'est le cumul de plusieurs déterminants qui génère une résistance clinique [140].

3.3.1.1. Sulfonamides :

Cette famille était la première à être utilisée dans le traitement de l'infection à *N. gonorrhoeae* mais était rapidement substituée à cause de l'émergence des résistances, dont le mécanisme repose sur la dilution des antibiotiques par sur-synthèse de l'acide p-aminobenzoïque et les mutations de *floP*, un gène codant la cible des sulfonamides [225].

3.3.1.2. Bêta-lactamines :

Plusieurs études ont analysé les différentes étapes qui ont permis d'obtenir des modifications de la sensibilité du gonocoque à la Pénicilline G puis progressivement au Céfixime et enfin à la Céftriaxone.

Elles ont révélé une interaction multifactorielle et complexe entre au moins 4 gènes:

- Les mutations du gène *penA*, qui code la protéine PLP2, jouent le rôle le plus important dans l'émergence de résistance ou de sensibilité réduite. Des changements résultent dans la séquence d'acides aminés de la protéine PLP2 (le plus souvent des substitutions, des suppressions et des insertions uniques d'acides aminés). 64 profils de la protéine PLP2 sont décrits [226].
- Le polymorphisme mononucléotidique du *ponA*, qui code la protéine PLP1 souvent par une altération L421P (n'est pas confirmé d'affecter les céphalosporines à large spectre) [224].
- Les mutations du gène *mtrR* engendrant une surexpression, et par conséquent, une augmentation de l'évacuation de la Pénicilline à travers la pompe d'efflux MtrCDE [227].
- Le *penB* (déterminant de résistance) code un allèle *porB1b* altéré avec des mutations, ce qui altèrent l'acide aminé de la porine PorB de la membrane externe, empêchant ainsi la diffusion des antibiotiques dans le périplasme. le phénotype semble être exprimé uniquement de manière significative dans les souches avec le déterminant de résistance *mtrR* [228].
- La sécrétion β -lactamases par des souches appelées PPNG (penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*) [140]. Seules des bêta-lactamases de type TEM ont été décrites chez *N. gonorrhoeae* et notamment TEM-1 et TEM-135 [229,230]. Les deux pénicillinases confèrent le même profil de résistance aux β -lactamines. Bien que les mutations différenciant TEM-1 de TEM-135 ne confèrent pas à ces dernières un spectre de β -lactamase étendu (BLSE) hydrolysant des céphalosporines de troisième génération, une telle évolution à terme est envisageable. En effet, Jacquier et al. ont montré que la mutation M182T, générant TEM-135 à partir de TEM-1, était une mutation stabilisatrice de l'enzyme lorsqu'elle était associée à une mutation conférant un spectre de BLSE. Ainsi, il suffirait d'une nouvelle mutation au niveau du site actif de l'enzyme pour obtenir la première BLSE chez le gonocoque [231].

3.3.1.3. Aminosides :

Spectinomycine :

L'utilisation de la Spectinomycine a été limitée aux patients allergiques à la Pénicilline ou en cas d'échec thérapeutique à cette dernière, résultant le plus souvent de la production de β -lactamase. Des souches de *N. gonorrhoeae* avec un haut niveau de résistance (CMI = 2048 mg/L) ont déjà été décrites à la fin des années 1970 [232], due à des mutations affectant les gènes codant pour l'ARNr 16S surtout le gène *rrs16S* [233], ou le gène *rpsE* codant pour la protéine ribosomique S5 [234].

les études actuelles démontrent que cette résistance est extrêmement rare ou pratiquement inexistante. Malgré la forte sensibilité des souches de *N. gonorrhoeae*, la Spectinomycine n'est pas recommandée comme médicament de première intention pour le traitement de la gonorrhée en Europe, car elle est moins efficace dans les infections oropharyngées en raison d'une mauvaise distribution dans le corps humain [235].

3.3.1.4. Tétracyclines :

Elle exerce un effet bactériostatique par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien, empêchant ainsi la synthèse protéique. La résistance de la plupart des bactéries est associée à la présence de l'un des deux mécanismes de base. Le premier est basé sur l'élimination de l'antibiotique de la cellule par une variété de pompes membranaires, par exemple TetA à TetL. Le second résulte de la présence du déterminant *tetM* situé sur un plasmide conjugatif. Ce gène code une protéine qui protège le ribosome en empêchant la fixation de la tétracycline [236,237].

Chez *N. gonorrhoeae*, la résistance de bas niveau à la tétracycline est d'origine chromosomique et résulte de mutations des gènes *penB*, *mtrR* et *rpsJ* qui codent pour une protéine ribosomique S10 qui affecte directement le site de fixation de la tétracycline [238].

3.3.1.5. Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones agissent en se fixant sur deux enzymes indispensables à la réplication de l'ADN, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, et arrêtent donc celle-ci. la résistance à la Ciprofloxacine de *N. gonorrhoeae* est le plus souvent conditionnée par des

mutations dans les gènes *gyrA* et *parC*, codant respectivement pour la sous unité A de l'ADN gyrase et la topoisomerase IV. Il existe plusieurs substitutions fréquemment décrites, mais elles se produisent à des fréquences différentes selon la région géographique. Les souches de *N. gonorrhoeae* qui sont très résistantes aux fluoroquinolones ont généralement une combinaison de trois ou quatre mutations [223].

Un mécanisme augmentant les valeurs de CMI des fluoroquinolones, basé sur la surexpression de la pompe d'efflux *NorM*, a également été décrit [239].

3.3.1.6. Macrolides :

L'Azithromycine exerce son activité bactériostatique en inhibant la synthèse protéique par fixation sur l'ARNr 23S.

En règle générale, les valeurs de CMI pour cet antibiotique sont déterminées par plusieurs mécanismes, qui se produisent simultanément. Le premier mécanisme de résistance le plus fréquent s'agit des mutations du gène codant pour le domaine V de l'ARNr 23S [240]. Associée au deuxième mécanisme, la surexpression des pompe MtrCDE et MacAB et la synthèse de la pompe d'efflux codée par les genes *mef(A/E)* [241]. Le troisième mécanisme est la synthèse des méthylases d'ARNr 23S (ErmA, ErmB, ErmF, ErmC) qui bloquent la liaison des macrolides à l'ARNr 23S [223].

3.3.2. Historique :

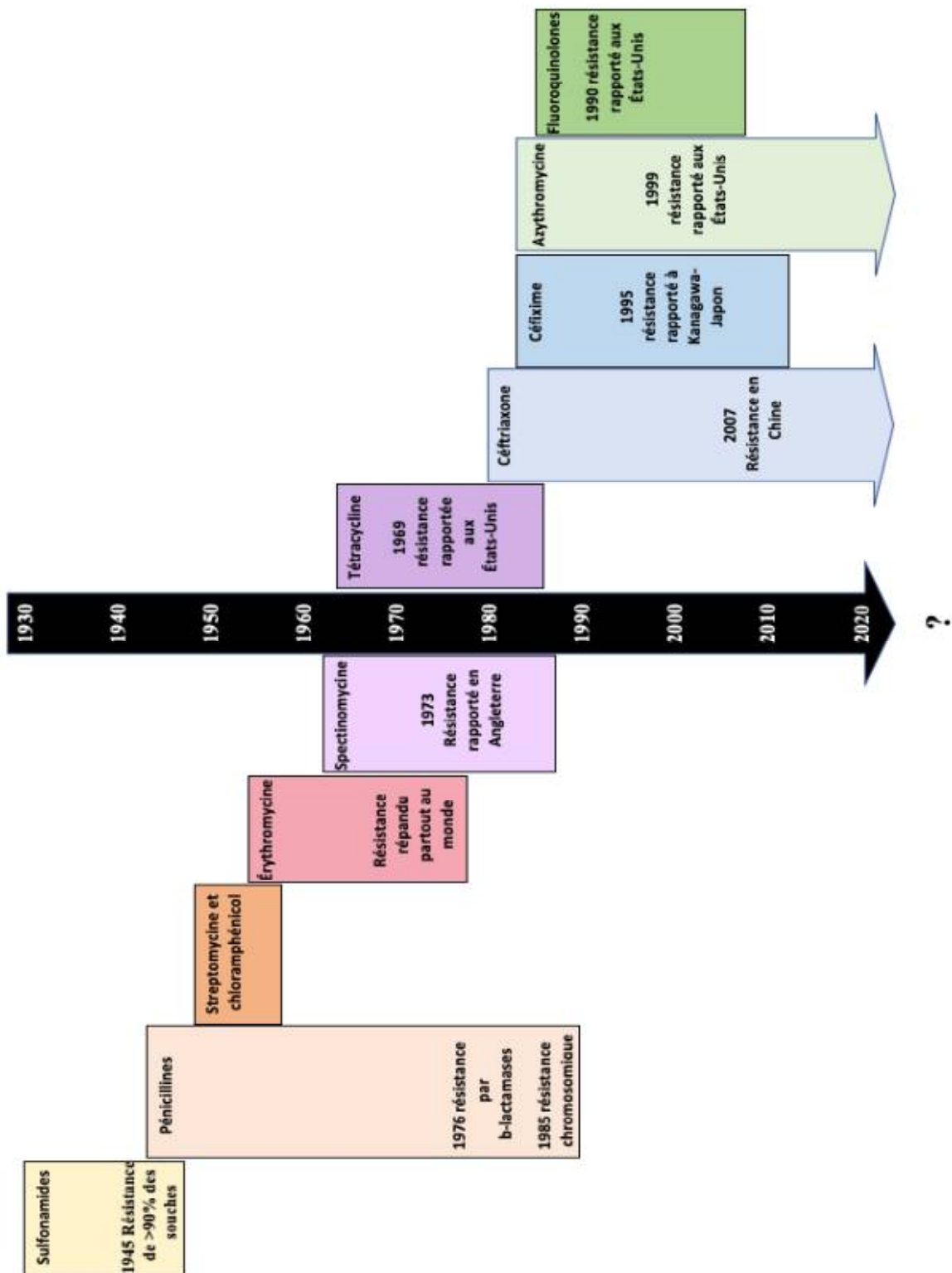


Figure 33: Chronologie des différents antibiotiques utilisés dans le traitement de la *N. gonorrhoeae* et les premiers cas de résistance rapportés. Adapté de [19]

3.3.3. Situation mondiale :

Actuellement le traitement de l'infection à *N. gonorrhoeae* repose essentiellement sur l'utilisation de la Céftriaxone et de l'Azithromycine. La grande préoccupation à laquelle nous sommes confrontés est l'émergence rapide de résistance à cette dernière option de traitement.

La première souche à haute résistance à la Céftriaxone a été isolée en 2009 au Japon, d'autres étaient isolées en 2011 en France et en Espagne puis dans de nombreux pays, dont la Chine, l'Australie, Singapour, Canada, l'Argentine et plusieurs autres pays européens [242].

Le premier échec de la bithérapie Céftriaxone–Azithromycine a été rapporté au Royaume-Uni En 2014 [243] et la première souche présentant une résistance à la Céftriaxone ainsi qu'une résistance élevée à l'Azithromycine a été isolée en 2018 au Royaume-Uni et en Australie [244,245].

Tableau X: Souches de *N. gonorrhoeae* à CMI de Céftriaxone $\geq 0,5$ mg/L [223]

pays	année	souche	CMI mg/L
Ireland	2018	IR72	0.5
Australie	2018	A2543*	0.5
Angleterre	2018	G97687*	0.5
Angleterre	2018	G7944*	0.5
France	2017	F90	0.5
Danemark	2017	GK124	0.5
Canada	2017	47,707	1.0
Australie	2017	A7536 001	0.5
Australie	2017	A7846	0.5
Japon	2015	FC428	0.5
Japon	2015	FC460	0.5
Japon	2014	GU140106	0.5
Argentine	2014	CCETS-7069	0.5
Australie	2013	A8806; WHO-Z	0.5
Chine	2012/13	GD4	0.5
Chine	2012/13	GX1	0.5
Chine	2012/13	HN9	0.5
Espagne	2012	F89; WHO-Y	1.0
France	2010	F89; WHO-Y	1.0
Japon	2009	HO41;WHO-X	2.0
Chine	2007	ND	0.5

ND : non déterminer, *Résistance à l'Azithromycine CMI>256mg/L

Contrairement au *C. trachomatis*, la *N. gonorrhoeae* est très touchée par la résistance, qui concerne plusieurs molécules susceptibles d'être utilisées dans son traitement (Céftriaxone, Doxycycline, Azithromycine, Ofloxacine).

Actuellement, le pourcentage de souches résistantes aux fluoroquinolones et à la tétracycline est très élevé (30 à 50 % pour les fluoroquinolones et >50% pour les tétracyclines). Le pourcentage d'isolats résistants aux céphalosporines (Céfixime ou Céftriaxone) se situe en France (et dans la plupart des pays européens) entre 0,1 et 5 % mais ce pourcentage peut être beaucoup plus important dans certains pays d'Asie. Enfin Le pourcentage de souches résistantes à l'Azithromycine est plus élevé, entre 2 et 8 % [246].

L'augmentation importante des CMI pour tous ces antibiotiques, y compris ceux recommandés actuellement en première intention, pourrait aboutir à moyen terme à une impasse thérapeutique.

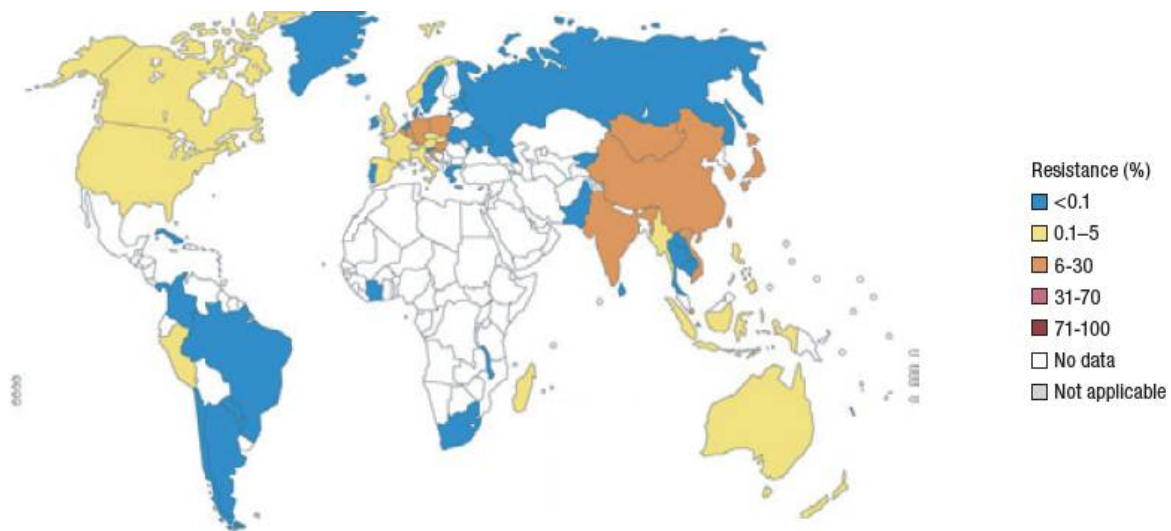


Figure 34: Pays signalant une résistance de *N. gonorrhoeae* aux céphalosporines à large spectre en 2017 [242]

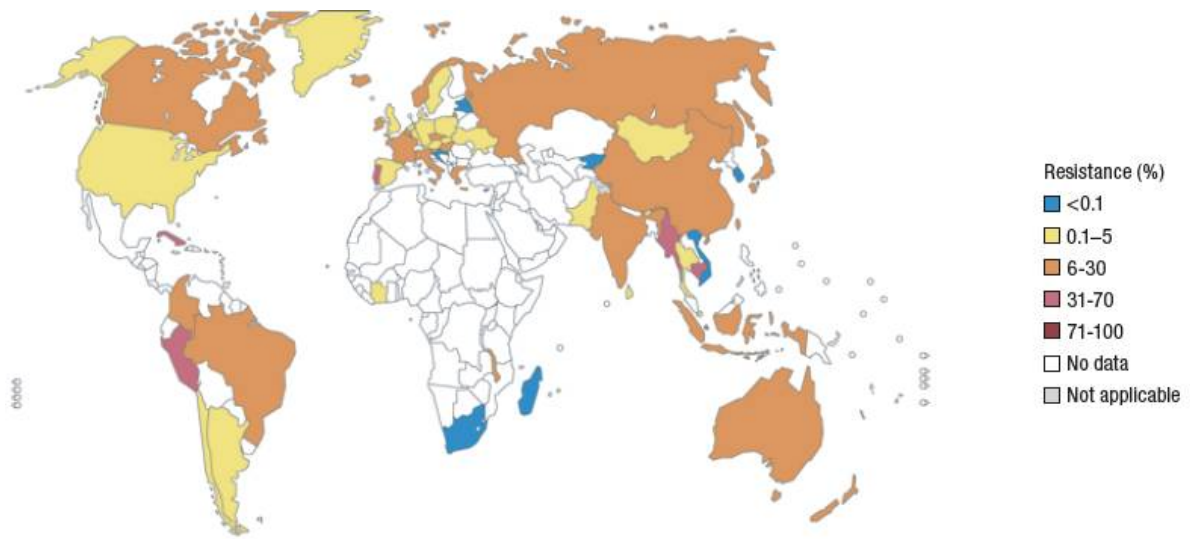


Figure 35: Pays signalant une résistance de *N. gonorrhoeae* à l’Azithromycine en 2017 [242]

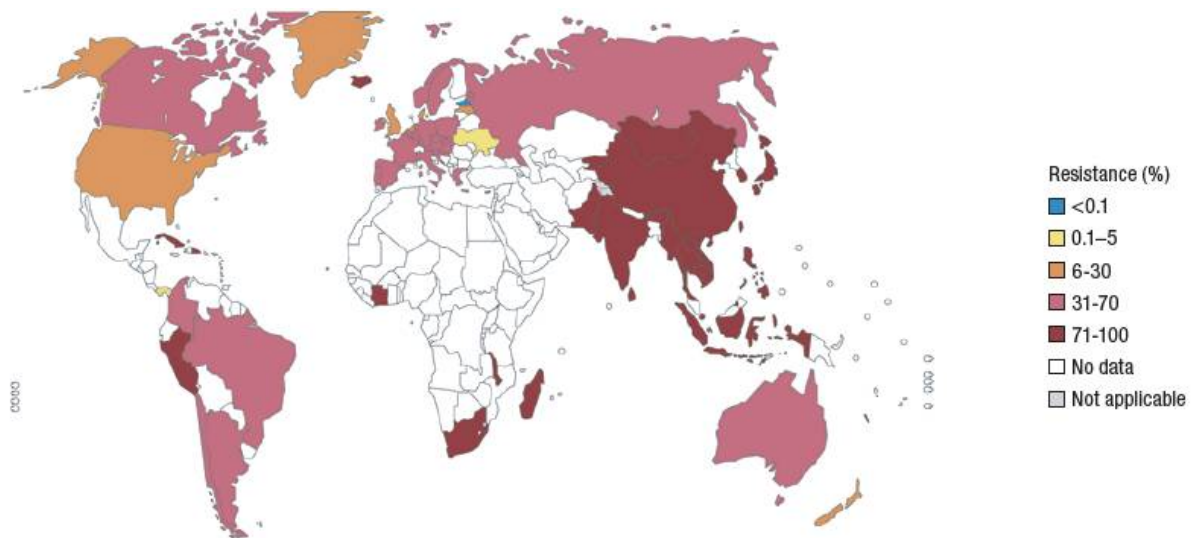


Figure 36: Pays signalant une résistance de *N. gonorrhoeae* à la Ciprofloxacin en 2017 [242]

3.3.4. Situation nationale :

Le traitement de choix des infections gonococciques était la Pénicilline. Cependant, de nombreux échecs ont été identifiés, ce qui a motivé l'utilisation des fluoroquinolones au cours des années 1980s. En 1998, le Maroc a adopté l'approche syndromique pour la gestion des IST à l'échelle nationale. Ainsi tous les patients présentant des troubles génitaux recevaient un traitement antibiotique selon les algorithmes de la prise en charge syndromique appropriée [48].

Plusieurs études de prévalence ont été menées par le ministère de la Santé, mais seulement deux études sur la résistance ont été réalisées en 2001 [247] et 2009 [48]. Ces études ont aidé à établir et à évaluer l'approche syndromique.

Jusqu'à la publication de la deuxième étude, une dose unique de Ciprofloxacine (500 mg) était le médicament de choix pour le traitement de l'infection gonococcique. Cette étude a montré une augmentation de la CMI au-delà de ce qui était recommandé par l'OMS. Par contre, les isolats locaux étaient uniformément sensibles à la Spectinomycine et aux céphalosporines de troisième génération (Céftriaxone et Céfixime).

Tableau XI: Évolution de la résistance des souches de *N. gonorrhoeae* isolées en 2001 et 2009 au Maroc [48]

Molécule	Isolats résistants en 2001 (%)	Isolats résistants en 2009 (%)
Pénicilline	38.2	56.2
Céftriaxone	0.6	0
Céfixime	NE	0
ciprofloxacine	2.6	86.8
Tétracycline	59.7	92.6
spectiomycine	NE	0

NE : non évaluer

Par conséquent, la Ciprofloxacine, les tétracyclines et la Pénicilline n'étaient plus recommandés pour le traitement de l'infection à *N. gonorrhoeae* au Maroc et en 2010, l'utilisation d'une dose unique de Céftriaxone de 250 mg administré par voie IM en traitement de première intention de l'infection gonococcique dans l'approche syndromique était recommandée au Maroc en se basant sur les recommandations de l'OMS [48].

4. *Treponema pallidum* :

4.1. Sensibilité aux antibiotiques :

Depuis plus de 50 ans le traitement de 1^{ère} ligne de la syphilis repose sur la prescription de BPG, quel que soit le stade de la maladie. Doxycycline, Céftriaxone et Azithromycine sont des alternatives à l'utilisation de Pénicilline G en cas de contre-indication mais une résistance aux macrolides a déjà été décrite.

4.2. Résistance naturelle :

Plusieurs investigations ont rapporté l'absence d'effet bactéricide de la Rifampicine contre *T. pallidum* [248]. En outre, la Clindamycine a montré un effet limité par rapport à d'autres antibiotiques utilisés dans le traitement de la syphilis [249].

Ce qui suggère que *T. pallidum* a un niveau de résistance naturelle contre ces 2 antibiotiques.

4.3. Résistance acquise :

4.3.1. Bêta-lactamines :

Bien que la résistance à la Pénicilline n'était jamais documentée, des échecs thérapeutiques étaient signalés pour la première fois dans les années 1960 [250].

Il est important de noter que l'absence de résistance documentée à la Pénicilline après plus de 6 décennies d'utilisation suggère que son développement nécessitera probablement un processus mutationnel en plusieurs étapes, dont la probabilité est beaucoup plus rare que celle des mutations ponctuelles responsables de la résistance aux macrolides. Mais cela ne fournit aucune garantie qu'une telle résistance n'apparaîtra jamais [251].

Des préoccupations concernant le potentiel de résistance à la Pénicilline chez *T. pallidum* étaient renforcées par un rapport publié en 1981 décrivant la présence d'ADN plasmidique [30]. Mais malgré ces découvertes moléculaires, la résistance médiée par les plasmides chez *T. pallidum* n'a pas été signalée.

Par ailleurs, en 2004 une protéine membranaire abondante, la Tp47 était décrite. Cette protéine a une double fonction, elle joue à la fois le rôle de PLP et de β -lactamase. Mais cela peut être paradoxalement responsable de la persistance de la sensibilité à la Pénicilline. La liaison du composant β -lactame de la Pénicilline au Tp47 entraîne l'hydrolyse de la liaison β -lactame de l'antibiotique. Cependant les produits de cette réaction inhibent l'activité β -lactamase de la Tp47 et par conséquent, *T. pallidum* maintient sa sensibilité à la Pénicilline [252].

Le Tp47 β -lactamase ne semble pas être active contre les céphalosporines, laissant la possibilité d'utiliser ces médicaments contre la syphilis en cas d'émergence de Tp47 mutée [253].

4.3.2. Macrolides :

Avant l'Azithromycine, l'Érythromycine était utilisé comme traitement alternatif. L'échec de ce dernier était signalé pour la première fois en 1976 [154].

Contrairement aux échecs thérapeutiques avec la Pénicilline, des preuves moléculaires existent qui indiquent que des mutations génétiques dans certaines souches de *T. pallidum* confèrent une résistance contre l'Érythromycine en raison de la présence de mutation dans le gène de l'ARNr 23S, qui code un composant structurel de la sous-unité ribosomale 50S ce qui modifie l'ARNr 23S, empêchant la liaison des macrolides et conférant ainsi une résistance à l'Érythromycine et à d'autres macrolides [255].

Ces mutations ont été mises en évidence sur tous les continents (USA, Canada, Grande-Bretagne, Chine, Taiwan, Afrique du Sud, Australie, et en Europe) [256].

Il semble être rare dans certains pays en cours de développement (par exemple, Madagascar, la Tanzanie et l'Ouganda). Cependant, en raison de l'augmentation de l'utilisation des macrolides dans ces pays, dans lesquels on s'attend à développer une résistance à terme [251].

4.3.3. Tétracyclines :

Il a été démontré que la résistance aux Tétracyclines est associée à la présence de mutations dans le gène de l'ARNr 16S qui confèrent une résistance croisée à la Doxycycline [257].

Cependant, cela n'a pas encore été largement exploré chez *T. pallidum*. Une résistance à la Doxycycline pourrait survenir très rapidement si cet antibiotique devient plus fréquemment utilisé [258,259,260].

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square frame around the central text.

***EFFORTS DE L'OMS
CONTRE LES IST***

IX.EFFORTS DE L'OMS CONTRE LES IST:

Les estimations mondiales de la prévalence et de l'incidence de ces IST guérissables sont importantes dans le contexte mondial, mettant en évidence un défi de santé publique persistant. Ces données jouent un rôle important dans [261]:

- La conception et l'évaluation de programmes et d'interventions contre les IST et l'interprétation des changements dans l'épidémiologie du VIH.
- Le calcul de la charge et de la morbidité due aux IST qui sont nécessaires pour plaider en faveur d'un financement pour soutenir les programmes d'IST.
- Évaluer la menace mondiale de la résistance aux antibiotiques, en particulier l'émergence de résistance à *N. gonorrhoeae* pour les quelques antibiotiques restants à recommander pour le traitement.

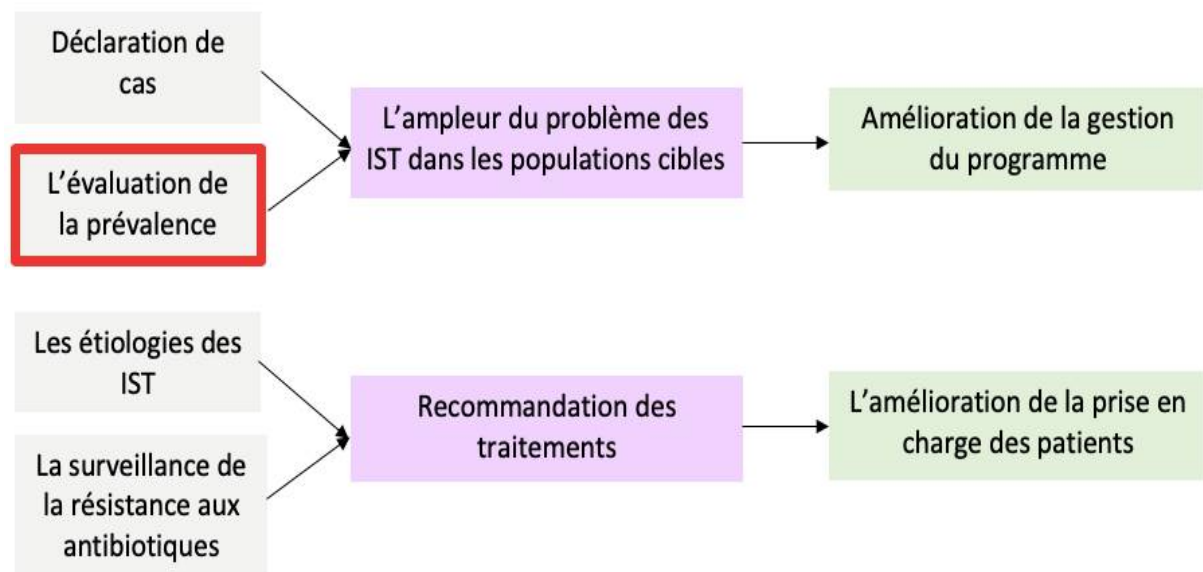


Figure 37: Composants principaux et les objectifs de la surveillance [261]

Le projet de stratégie mondiale du secteur de la santé contre les IST élaboré par l'OMS fixe un objectif de réduction de 90% de l'incidence de la gonorrhée et de la syphilis, à l'échelle mondiale, entre 2018 et 2030. En raison du risque qu'elles posent et du besoin d'une action immédiate. Essentiellement [197]:

- Le risque de l'augmentation de gonorrhée incurable et de co-infection avec d'autres IST, notamment à *C. trachomatis*.
- La nécessité d'éliminer la syphilis congénitale, ce qui implique la mise en place de systèmes robustes pour permettre à toutes les femmes enceintes de se faire dépister et traiter ainsi que la nécessité de lutte contre la syphilis au sein des groupes spécifiques.

Il faudra intensifier à grande échelle les services de prévention, de dépistage, de traitement et de partenariat afin d'atteindre ces objectifs. Les estimations mentionnées ci-dessus, en dépit de leurs limites, fournissent une base de référence initiale pour suivre les progrès vers ces objectifs ambitieux.

L'OMS reconnaît aussi l'importance de l'infection à *C. trachomatis* et le taux d'infection croissant chez l'adolescent. Les meilleures stratégies pour combattre et quantifier les chlamydioses urogénitales restent encore à définir et d'autres recherches et analyses de coût/efficacité sont donc encouragées. L'OMS encouragera en outre le développement du dépistage sur le lieu des soins comme une étape essentielle dans la cascade et la chaîne des services de lutte contre les infections sexuellement transmissibles [197].

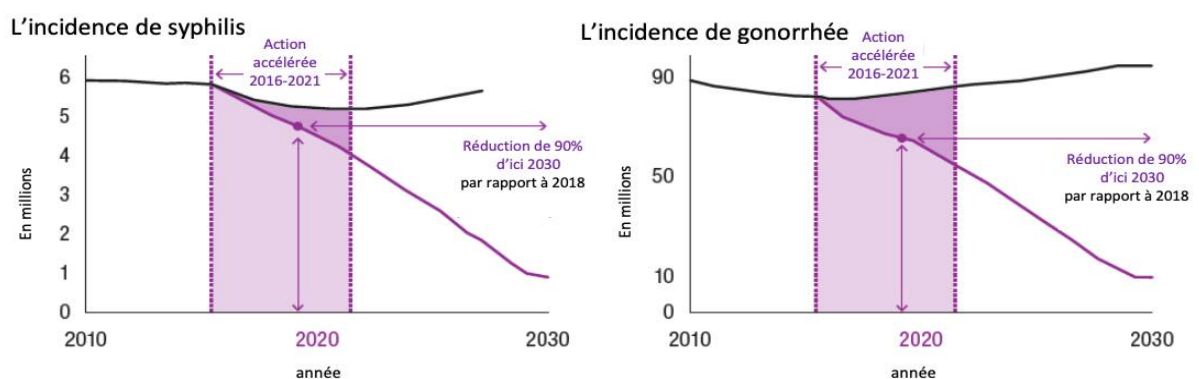


Figure 38: Objectifs clés de la stratégie mondiale de l'OMS pour le secteur de la santé contre les IST entre 2016-2021 [197]



CONCLUSION



Les IST représentent un problème majeur en médecine et en santé publique à l'échelle mondiale, à cause de leurs conséquences considérables non seulement physiques mais aussi psychologiques, sociales et économiques.

Ces infections sont rencontrées régulièrement en médecine générale. Leurs incidences sont en augmentation depuis le début des années 2000. Cette recrudescence de cas s'accompagne de modifications au niveau de leur profil de résistance par rapport aux antibiotiques utilisés de manière probabiliste.

Ces émergences font craindre l'apparition d'impasses thérapeutiques dans l'avenir. D'où la nécessité d'une riposte appropriée aux IST et/ou l'éradication de ces infections afin de réduire la charge de morbidité et les souffrances humaines. Ainsi, une prescription raisonnée est indispensable dans le cadre des soins primaires, il faut être particulièrement vigilant des antibiothérapies utilisées en suivant bien les recommandations et en évitant l'utilisation de classes de molécules dont les résistances répertoriées sont en augmentation. L'épargne de l'utilisation de certaines molécules est un bon moyen pour éviter l'émergence de ces résistances mais c'est avant tout par la prévention que passe la meilleure protection. L'éducation des patients devient alors primordiale et il convient de ne pas attendre l'apparition d'une IST chez un patient pour devoir lui parler de prévention sexuelle.



RESUMES



RÉSUMÉ

Titre : Infections bactériennes sexuellement transmissibles : émergence d'une multirésistance.

Auteur : MASSOUAB Nourelhouda.

Rapporteur : Pr. SEKHSOKH Yassine.

Mots clés : Antibiotique, Bactérie, Infection, Résistance, Sexuel.

Les infections sexuellement transmissibles représentent un problème majeur de santé publique dans le monde entier. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum* figurent parmi les germes responsables les plus fréquemment signalés avec une incidence en 2016 estimée à 220,4 million nouveau cas.

Ces infections peuvent être asymptomatiques ou présenter une symptomatologie non spécifique. En l'absence d'une prise en charge précoce et adéquate, l'évolution se fera vers des complications et des séquelles graves, ainsi que l'augmentation du risque d'acquisition et de transmission du VIH.

Les avancées en matière de méthodes d'amplification d'acide nucléique ont permis de faciliter le diagnostic de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. tandis que les tests sérologiques sont à la base de la détection de *Treponema pallidum* en raison de sa nature fragile.

Par ailleurs l'émergence de résistance à certains antibiotiques notamment les macrolides, les fluoroquinilones et les céphalosporines de troisième génération, met en question l'efficacité des protocoles thérapeutiques, compliquant ainsi la prise en charge et faisant craindre une impasse thérapeutique dans le future surtout chez *Neisseria gonorrhoeae*.

Cette situation a motivé l'adoption d'une stratégie mondiale du secteur de la santé contre les infections sexuellement transmissibles entre 2016-2021. Cette stratégie a comme objectif de mettre fin à cette problématique d'ici 2030 par l'intensification rapide des interventions et des services de santé.

ABSTRACT

Title: Sexually transmitted bacterial infections : emergence of a multiresistance.

Author: MASSOUAB Nourelhouda.

Reporter : Pr. SEKHSOKH Yassine.

Key words: Antibiotic, Bacteria, Infection, Resistance, Sexual.

Sexually transmitted infections are a major public health issue worldwide. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum* are among the most frequently reported etiological pathogens with an estimated incidence of 220.4 million new cases in 2016.

These infections may be asymptomatic or manifest in non-specific symptoms. In the absence of early and adequate management, the evolution towards serious complications and sequelae might occur, as well as an increased risk of acquiring and transmitting HIV.

Advances in nucleic acid amplification methods have made it easier to diagnose *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. While serological tests remain the basis for the detection of *Treponema pallidum*, essentially due to its fragile nature.

In addition, the emergence of resistance towards certain antibiotics, in particular macrolides, fluoroquinilones and third generation cephalosporins, calls into question the effectiveness of therapeutic protocols, thus complicating management and raising fears of a therapeutic impasse in the future, especially in *Neisseria gonorrhoeae*.

This situation prompted the adoption of a global health sector strategy on sexually transmitted infections between 2016-2021. The objective of this strategy is to put an end to this problem by 2030 by rapid scale-up of interventions and services.

ملخص

العنوان : الالتهابات البكتيرية المنتقلة جنسيا : ظهور مقاومة متعددة.

الكاتب : نور الهدى مصواب.

المشرف : استاذ سخصوخ ياسين.

الكلمات الأساسية : مضاد حيوي، باكتيريا، التهاب، مقاومة، جنسي.

تعد الالتهابات المنتقلة جنسيا من أهم التحديات الصحية التي يواجهها العالم بأسره حيث تشير تقديرات سنة 2016 إلى حوالي 220.4 مليون إصابة جديدة ناتجة عن ثلاث من بين مسببات المرض الأكثر إنتشارا ؛ المتدثرة الحثرية و النيسرية البنية واللولبية الشاحبة.

أعراض هذه الالتهابات قد تكون غير ظاهرة أو قد تكون غير محددة و قد تؤدي إلى مضاعفات شديدة الخطورة إذا لم يتم الاعتناء بها بشكل مبكر، زيادتنا إلى ذلك تتسبب هذه الإلتهابات في الرفع من خطورة انتقال فيروس فقدان المناعة البشرية.

لقد مكنت التطورات الملحوظة في أساليب تضخيم الحمض النووي من تيسير التشخيص فيما يخص الإلتهابات الناتجة عن المتدثرة الحثرية و النيسرية البنية في حين أن الاختبارات المصلية تمثل التقنية الأساسية للكشف عن اللولبية الشاحبة بسبب طبيعتها الهشة.

إن الظهور المتسارع لمقاومة المضادات الحيوية ، ولا سيما تجاه الماكروليدات والفلوروكينولونات والجيل الثالث من السيفالوسبورين يعد من أكبر المخاطر التي تحيق اليوم بالصحة العالمية إذ باتت تشكل في فعالية البروتوكولات العلاجية المستخدمة مما يهدد قدرتنا على شفاء الأمراض المعدية.

دفع هذا الموقف إلى اعتماد استراتيجيات عالمية لقطاع الصحة في نطاق مكافحة الأمراض المنتقلة جنسياً بين عامي 2016 و2021 بهدف وضع حد لهذه المشكلة بحلول عام 2030 من خلال زيادة سريعة في التدخلات والخدمات الصحية.

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square pattern around the central text.

***BIBLIOGRAPHIE
ET WEBOGRAPHIE***

- [1] **Coulibaly M T et al.** Evaluation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections sexuellement transmissibles au CHU Gabriel Toure. *Mali Médical* 2017;32(1):1-7.
- [2] “Introduction to the Reproductive System.” SEER Training Modules, National Cancer Institute. U.S. Department of Health and Human Services. <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/>.
- [3] Family Life and Sexual Health (F.L.A.S.H) Curriculum, Seattle and King County Family Planning Program www.kingcounty.gov/health/flash.
- [4] **Kuo CC, Stephens RS, Bavoil PM, Kaltenboeck B.** Genus I. *Chlamydia*. *Bergey’s manual of systematic bacteriology* 2011;4:846–865.
- [5] **Mascellino MT, Boccia P, Oliva A.** Immunopathogenesis in *Chlamydia trachomatis* Infected women. *ISRN obstetrics and gynecology* 2011;2011:436936.
- [6] **Barbeyrac B, Dupon M et Bebearc** Infections à *Chlamydia*. EMC, maladies infectieuses 1997;8.
- [7] **Barbeyrac B, Bebearc.** *Chlamydia*. *Mdd Mal Infect* 1997;27:71-83.
- [8] **De Barbeyrac B, Bébéar CM et Bébéar C.** Précis de bactériologie clinique ESKA 2007:1607- 1619.
- [9] **Su H, Raymond L, Rockey DD, Fischer E, Hackstadt T, Caldwell HD.** A recombinant *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein binds to heparan sulfate receptors on epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93(20):11143-8.
- [10] **Greub G, Raoult D.** History of the ADP/ATP-translocase-encoding gene, a parasitism gene transferred from a *Chlamydiales* ancestor to plants 1 billion years ago. *Appl Environ Microbiol* 2003;69:5530-5.

- [11] **Peterson EM, Marfkoff BA, Schachter J, de la Maza LM.** - The 7.5-kb plasmid present in *Chlamydia trachomatis* is not essential for the growth of this microorganism. *Plasmid* 1990; 23:144-8.
- [12] **Riou JY, Guibourdenche M.** Méthodes de laboratoire *Neisseria* et *Branhamella*. Commission des laboratoires de référence et d'expertise de l'Institut Pasteur 1992.
- [13] **Holmes KK, Mouse SA.** Infections à gonocoque. Principes de Médecine. Ed. Médecine-Sciences Flammarion 1972:593-9.
- [14] **McSheffrey GG, Gray-Owen SD.** *Neisseria gonorrhoeae*. *Molecular Medical Microbiology* 2015:1471–1485.
- [15] **Quillin SJ, Seifert HS.** *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol* 2018;16:226–240.
- [16] **Tobiason DM, Seifert HS.** The obligate human pathogen, *Neisseria gonorrhoeae*, is polyploid. *PLoS Biol* 2006;4:1069–1078.
- [17] **Goodman SD, Scocca JJ.** Identification and arrangement of the DNA sequence recognized in specific transformation of *Neisseria gonorrhoeae*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1988;85:6982–6.
- [18] **Bennett JS et al.** Species status of *Neisseria gonorrhoeae*: evolutionary and epidemiological inferences from multilocus sequence typing. *BMC Biol* 2007;5:35.
- [19] **Unemo M, Shafer WM.** Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1230(1):E19–E28.
- [20] **Olsen I, Paster BJ et Dewhirst FE.** Taxonomy of spirochetes. *Anaerobie* 2000; 6(1):39-57.

- [21] **Izard J, Renken C, Hsieh CE, Desrosiers et al.** Cryo-Electron Tomography Elucidates the Molecular Architecture of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. *Journal of Bacteriology* 2009;191(24):7566–7580.
- [22] **Harman M et al.** Viscous dynamics of Lyme disease and syphilis spirochetes reveal flagellar torque and drag. *Biophysical Journal* 2013;105(10):2273–2280.
- [23] **Radolf JD et al.** Characterization of outer membranes isolated from *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Infect. Immun* 1995;63:4244–4252.
- [24] **Norris, Cox, Weinstock, Steven J, David L, George M.** "Biology of *Treponema pallidum*: Correlation of Functional Activities With Genome Sequence Data" *JMMB Review* 2001;3(1):37–62.
- [25] **Lithgow KV et al.** A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Nat. Commun* 2017; 8 :14273.
- [26] **Rollauer SE et al.** Outer membrane protein biogenesis in Gram-negative bacteria. *Philosophical Transactions of the royal society B. Biological science* 2015;370:20150023.
- [27] **Radolf JD, Kumar S.** The *Treponema pallidum* Outer Membrane. *Spirochete Biology: The Post Genomic Era*. Springer, Cham. 2017:1–38.
- [28] **Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD & Benzaken AS.** Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3:17073.
- [29] **Giacani L, Lukehart S, Centurion-Lara, A.** Syphilis. *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. Academic Press 2009:1193–1218.
- [30] **Norgard, M, Miller J.** Plasmid DNA in *Treponema pallidum* (Nichols): potential for antibiotic resistance by syphilis bacteria. *Science* 1981;213(4507):553–5.

- [31] **Fraser CM.** Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, the Syphilis Spirochete. *Science* 1998 ;281(5375) :375–388.
- [32] **Saint Girons I, Norris SJ, Göbel U, Meyer J, Walker EM, & Zuerner R.** Genome structure of spirochetes. *Research in Microbiology* 1992;143(6):615–621.
- [33] **Diez M, Diaz A.** Sexually transmitted infections: Epidemiology and control. *Rev Esp Sanid Penit* 2011;13:58-66.
- [34] **Janda WM, Gaydos CA.** *Neisseria*. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry & M. A. Pfaller (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* 2007;9th ed:601-620. Washington, D.C.: ASM Press.
- [35] **Cohen MS et al.** Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997 ;349 :1868–1873.
- [36] **Norman J.** Epidemiology of female genital *Chlamydia trachomatis* infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:775-787.
- [37] **Gambrelle J, Ponceau B, Duquesne N, Crepet H, Fleury J, Burillon C, Kodjikian L.** Conjonctivite à gonocoque compliquée d’abcès cornéen perforant chez un adulte. *Journal Français d’Ophtalmologie* 2007 ;30(7) :44.e1–744.e5.
- [38] **Daval-Cote M, Liberas S, Tristan A, Vandenesch F & Gillet Y.** Vulvovaginite à gonocoque chez l’enfant prépubère : infection sexuellement transmissible ou contamination accidentelle ? *Archives de Pédiatrie* 2013 ; 20(1) :37–40.
- [39] **Radolf JD, Hazlett KRO, Lukehart, SA.** in *Pathogenic Treponemes: Cellular and Molecular Biology* (Horizon Scientific Press) 2006:197–236.
- [40] **Finelli L, Berman SM, Koumans EH, Levine WC.** Congenital syphilis. *Bull World Health Organ* 1998;76 Suppl 2:126-8.

- [41] **Hughes G.** Comparison of risk factors for four sexually transmitted infections: results from a study of attenders at three genitourinary medicine clinics in England. *Sexually Transmitted Infections* 2000;76(4):262-7.
- [42] **Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad, LJ, Taylor MM.** Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization* 2019; 97(8):548–562.
- [43] **Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, Fairley CK.** Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17(8):e235–e279.
- [44] Royaume du Maroc Programme National de lutte contre les IST/SIDA Direction de l'épidémiologie et des luttes contre les maladies du Ministère de la Santé. Le plan stratégique national de lutte contre le Sida 2012–2016 (2012).
- [45] **El-Kettani A, Mahiané G, Bennani A, Abu-Raddad L, Smolak A, Rowley J, Korenromp E.** Trends in Adult Chlamydia and Gonorrhoea Prevalence, Incidence and Urethral Discharge Case Reporting in Morocco over 1995–2015—Estimates Using the Spectrum-Sexually Transmitted Infection Model. *Sexually Transmitted Diseases* 2017;44(9):557–564.
- [46] **Bennani A, El-Kettani A, Hançali A, El-Rhilani H, Alami K, Youbi M, Korenromp EL.** The prevalence and incidence of active syphilis in women in Morocco, 1995-2016: Model-based estimation and implications for STI surveillance. *PLOS ONE* 2017;12(8):e0181498.
- [47] **Korenromp EL, Mahiané G, Rowley J, Nagelkerke N, Abu-Raddad L, Ndowa, F, Wi T.** Estimating prevalence trends in adult gonorrhoea and syphilis in low- and middle-income countries with the Spectrum-STI model: results for Zimbabwe and Morocco from 1995 to 2016. *Sexually Transmitted Infections* 2017;93(8):599–606.

- [48] **Hançali A, Ndowa F, Bellaji B, Bennani A, Kettani A, Charof R, Aouad RE.** Antimicrobial resistance monitoring in *Neisseria gonorrhoeae* and strategic use of funds from the Global Fund to set up a systematic Moroccan gonococcal antimicrobial surveillance programme. *Sexually Transmitted Infections* 2013;89(Suppl 4):iv24–iv27.
- [49] **Peuchant O, Cazanave C, & de Barbeyrac B.** Infections humaines à *Chlamydiae*. EMC - Maladies Infectieuses 2012 ;9(4) :1–19.
- [50] **Hegemann JH, Moelleken K.** in *Intracellular Pathogens 1: Chlamydiales* (eds Tan, M. & Bavoil, P. M.) ASM press 2012;1:97–125.
- [51] **Dai W, Li Z.** Conserved type III secretion system exerts important roles in *Chlamydia trachomatis*. *Int. J. Clin. Exp. Pathol* 2014;7 :5404–5414.
- [52] **Hackstadt T.** in *Intracellular Pathogens 1: Chlamydiales* (eds Tan, M. & Bavoil, P. M.) ASM press 2012;1:126–148.
- [53] **Kokes M, Valdivia RH.** in *Intracellular Pathogens 1: Chlamydiales* (eds Tan, M. & Bavoil, P. M.) ASM press 2012;1:170–191.
- [54] **Hybiske K, Stephens RS.** Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007;104:11430–11435.
- [55] **Redgrove KA, McLaughlin EA.** The Role of the Immune Response in *Chlamydia trachomatis* Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Frontiers in Immunology* 2014;5:534.
- [56] **Baud D, Regan L, Greub G.** Emerging role of *Chlamydia* and *Chlamydia*-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect* 2008;21:70–6.
- [57] **Wang SP, Grayston JT.** Three new serovars of *Chlamydia trachomatis*: Da, Ia, and L2a. *J Infect* 1991 ;163 :403–5.

- [58] **Lehtinen M, Paavonen J.** Heat-shock protein in the immunopathogenesis of chlamydial pelvic inflammatory disease. In: Orfila J, Byrne GI, Chernesky MA, Grayston JT, Jones RB, et al., editors. "Chlamydial infection". Proceedings of the Eight International Symposium on Human chlamydial infections. 1994:599–610 .
- [59] **Hamdad F, Orfila J, Boulanger JC, Eb F.** Infections urogénitales féminines à *Chlamydia trachomatis*. Meilleures approches diagnostiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 32(12), p.1064–1074 (2004).
- [60] **Casadevall A, Pirofski LA.** Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. Infect Immun 2000 ;68 : 6511–8.
- [61] **Grayston JT, Wang SP, Yeh LJ, Kuo CC.** Importance of reinfection in the pathogenesis of trachoma. Rev. Infect. 1985 ;7 :717-725.
- [62] **Morrison RP.** Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of γ -interferon. Infect Immun 2000 ; 6 :6038–40.
- [63] **Perfettini JL, Darvillet T, Dautry-Varsat A, Rank RG, Ojcius DM.** Inhibition of apoptosis by gamma interferon in cells and mice infected with *Chlamydia muridarum* (the mouse pneumonitis strain of *Chlamydia trachomatis*). Infect Immun 2002 ;70 :2559–65.
- [64] **Airenne S, Surcel HM, Tuukkanen J, Leinonen M, Saikku P.** *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human epithelial and monocyte cell lines. Scand J Immunol 2002 ;55 :390–8.
- [65] **Wizel B, Nystrom-Asklin J, Cortes C, Tvinnereim A.** Role of CD8(+)T cells in the host response to *Chlamydia*. Microbes Infect 2008;10:1420–30.
- [66] **Roan NR, Starnbach MN.** Immune-mediated control of *Chlamydia* infection. Cell Microbiol 2008 ;10 :9–19.

- [67] **Zhong G, Fan T, Liu L.** *Chlamydia* inhibits interferon gamma-inducible major histocompatibility complex class II expression by degradation of upstream stimulatory factor 1. *J Exp Med* 1999;189:1931–8.
- [68] **Brunham RC, Rey-Ladino J.** Immunology of *Chlamydia* infection: implications for a *Chlamydia trachomatis* vaccine. *Nat Rev Immunol* 2005;5:149–61.
- [69] **Kallstrom H, Liszewski MK, Atkinson JP, Jonsson AB.** Membrane cofactor protein (MCP or CD46) is a cellular pilus receptor for pathogenic *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1997 ; 25 :639-47.
- [70] **Edwards JL, Brown EJ, Uk-Nham S, Cannon JG, Blake MS, Apicella MA.** A co-operative interaction between *Neisseria gonorrhoeae* and complement receptor 3 mediates infection of primary cervical epithelial cells. *Cell Microbiol* 2002 ;4 :571-84.
- [71] **Spurbeck RR, Arvidson CG.** *Lactobacillus jensil* surface associated proteins inhibit *Neisseria gonorrhoeae* adherence to epithelial cells. *Infect. Immune* 2010;78:3103-3111.
- [72] **Cassat JE, Skaar EP.** Iron in Infection and Immunity. *Cell Host & Microbe* 2013;13(5):509–519.
- [73] **Doherty CP.** Host-pathogen interactions: the role of iron. *J Nut* 2007 ;137(5) :1341–1344.
- [74] **Kehl-Fie TE, Skaar EP.** Nutritional immunity beyond iron: a role for manganese and zinc. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010;14:218–224.
- [75] **Fichorova RN, Cronin AO, Lien E, Anderson DJ, Ingalls RR.** Response to *Neisseria gonorrhoeae* by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of Toll-like receptor 4-mediated signaling. *J Immunol* 2002 ;168 :2424-32.

- [76] **Mavrogiorgos N, Mekasha S, Yang Y, Kelliher MA, Ingalls RR.** Activation of NOD receptors by *Neisseria gonorrhoeae* modulates the innate immune response. *Innate Immun* 2014 ;20 :377–389.
- [77] **Feinen B, Jerse AE, Gaffen SL, Russell MW.** Critical role of Th17 responses in a murine model of *Neisseria gonorrhoeae* genital infection. *Mucosal Immunol* 2002;3:312-21.
- [78] **Stohl EA, Criss AK, Seifert HS.** The transcriptome response of *Neisseria gonorrhoeae* to hydrogen peroxide reveals genes with previously uncharacterized roles in oxidative damage protection. *Mol. Microbiol.* 2005;58:520–532.
- [79] **Ortiz MC et al.** *Neisseria gonorrhoeae* modulates immunity by polarizing human macrophages to a M2 profile. *PLOS ONE* 2015 ;10 :e0130713.
- [80] **Liu Y, Islam EA, Jarvis GA, Gray-Owen SD, Russell MW.** *Neisseria gonorrhoeae* selectively suppresses the development of Th1 and Th2 cells, and enhances Th17 cell responses, through TGF- β -dependent mechanisms. *Mucosal Immunol* 2012;5:320-31.
- [81] **Kim JJ, Zhou D, Mandrell RE, Griffiss JM.** Effect of exogenous sialylation of the lipooligosaccharide of *Neisseria gonorrhoeae* on opsonophagocytosis. *Infect. Immun.* 1992;60:4439–4442.
- [82] **Ram S. et al.** A novel sialic acid binding site on factor H mediates serum resistance of sialylated *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Exp. Med.* 1998;187:743–752.
- [83] **Ram S. et al.** Binding of complement factor H to loop 5 of porin protein 1A: a molecular mechanism of serum resistance of nonsialylated *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Exp. Med.* 1998 ;188 :671–680.
- [84] **Ram S. et al.** Binding of C4b-binding protein to porin: a molecular mechanism of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Exp. Med.* 2001 ;193 :281–295.

- [85] **Edwards JL, Apicella MA.** The role of lipooligosaccharide in *Neisseria gonorrhoeae* pathogenesis of cervical epithelia: lipid A serves as a C3 acceptor molecule. *Cell. Microbiol.* 2002;4:585–598.
- [86] **Ke W, Molini BJ, Lukehart SA, Giacani L.** *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* TP0136 protein is heterogeneous among isolates and binds cellular and plasma fibronectin via its NH₂ terminal end. *PLoS Negl. Trop.* 2015;9:e0003662.
- [87] **Cameron CE, Brouwer NL, Tisch LM, Kuroiwa JMY.** Defining the interaction of the *Treponema pallidum* adhesin Tp0751 with laminin. *Infect. Immun.* 2005;73:7485–7494.
- [88] **Houston S, Hof R, Honeyman L, Hassler J, Cameron CE** Activation and proteolytic activity of the *Treponema pallidum* metalloprotease, pallilysin. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002822.
- [89] **Thomas DD et al.** *Treponema pallidum* invades intercellular junctions of endothelial cell monolayers. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1988;85:3608–3612.
- [90] **Radolf JD, Tramont EC, Salazar JC.** in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8 th edn (eds Bennett, J. E., Dolin, R. & Blaser, M. J.) Saunders 2014:2684–2709.
- [91] **Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen EJ, Radolf JD, Norgard MV.** Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *J. Infect.* 1992;165:484–493.
- [92] **Bouis DA, Popova TG, Takashima A, Norgard, MV.** Dendritic cells phagocytose and are activated by *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 2001;69:518–528.
- [93] **Salazar JC et al.** *Treponema pallidum* elicits innate and adaptive cellular immune responses in skin and blood during secondary syphilis: a flow-cytometric analysis. *J. Infect.* 2007;195:879–887.

- [94] **Stary G et al.** Host defense mechanisms in secondary syphilitic lesions. *Am. J. Pathol.* 2010 ; 177 :2421–2432.
- [95] **Cruz AR et al.** Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologically distinct compartments. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **6**, p.e1717 (2012).
- [96] **LaFond RE, Lukehart S.A.** Biological basis for syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006;19:29–49.
- [97] **Cox, DL et al.** Surface immunolabeling and consensus computational framework to identify candidate rare outer membrane proteins of *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 2010 ;78 :5178–5194.
- [98] **Anand A et al.** TprC/D (Tp0117/131), a trimeric, pore-forming rare outer membrane protein of *Treponema pallidum*, has a bipartite domain structure. *J. Bacteriol.* 2012;194:2321–2333.
- [99] **Pinto M et al.** Genome-scale analysis of the non-cultivable *Treponema pallidum* reveals extensive within-patient genetic variation. *Nat. Microbiol.* 2016 ;2 :16190.
- [100] **Centurion-Lara A et al.** Gene conversion: a mechanism for generation of heterogeneity in the tprK gene of *Treponema pallidum* during infection. *Mol. Microbiol.* 2004 ;52 :1579–1596.
- [101] **Quatresooz P, Piérard GE.** Skin homing of *Treponema pallidum* in early syphilis: an immunohistochemical study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2009;17:47–50.
- [102] **Dupin N, Janier M, Bouscarat F, Vernay-Vaisse, C, Spenatto N, Vermersch-Langlin A.** Infection à *Chlamydia trachomatis*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2016 ; 143(11) :713–715.

- [103] **Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavarro A, et al.** Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. *Sex Transm* 1995;22:244–52.
- [104] **Black CM.** Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:160-84.
- [105] **Mardh PA.** Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect* 2004 ;17 :49-52.
- [106] **Peipert JF.** Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003 ;349:2424-30.
- [107] Item 95 : Maladies Sexuellement Transmissibles (MST) : Gonococcies, Chlamydie, Syphilis, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (2010-2011) p.30 <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item95/site/html/cours.pdf>
- [108] **Barbeyrac de B, Sarlangue J, Bébéar C.** *Chlamydia*. Les bactéries, Champignons et Parasites transmissibles de la mère à l'enfant. Paris: John Libbey Eurotext 2002.
- [109] **Stamm WE.** Lymphogranuloma venereum. In *Sexually Transmitted Diseases*. 4 edition. Edited by: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. The McGraw-Hill Companies 2008:595-605.
- [110] **White J.** Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect* 2009; 22:57-66.
- [111] **Mangin D, Murdoch D, Wells JE, et al.** CT testing sensitivity in midstream compared with first-void urine specimens. *Ann Fam Med* 2012 ;10 :50–53.
- [112] **De Barbeyrac B., Obeniche F., Peuchant, O. & Bébéar C.** Méthodes de diagnostic des infections à *Chlamydiae* : directes et/ou sérodiagnostic ? Que choisir ? *Journal Des Anti-Infectieux* 2014 ;16(4) :185–191.

- [113] **Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D et coll.** Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm* 2005;32(12):725-8 .
- [114] **Paudyal P, Llewellyn C, Lau J, Mahmud M, Smith H.** Obtaining self-samples to diagnose curable sexually transmitted infections: a systematic review of patients' experiences. *PLoS One* 2015;10(4): e0124310.
- [115] **Wilson E, Free C, Morris TP, Syred J, Ahamed I, Menon-Johansson AS et coll.** Internet accessed sexually transmitted infection (e-STI) testing and results service: a randomized, single-blind, controlled trial. *PLoS Med* 2017 ;14(12) :e1002479.
- [116] **Hamdad-Daoudi F.** Diagnostic d'une infection à *Chlamydia trachomatis*. Apport des techniques d'amplification génique. [Thèse de Science]. Université de Picardie. Faculté de Médecine d'Amiens. 2003 : 1-232.
- [117] **Mahony JB, Chernesky MA.** : Effect of swab type and storage temperature on the isolation of *Chlamydia trachomatis* for clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1985;22:865-7.
- [118] **Avril J.** Bactériologie clinique, 2ème Edition. Paris: Ellipses 1992.
- [119] **Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI.** Persistent *Chlamydiae*: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994 ;58 :686–99.
- [120] **Taylor-Robinson D, Thomas BJ.** Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infections. *Genitourin Med* 1991 ;64 :256–66.
- [121] **Campbell LA, Patton DL, Moore DE, Cappucio AL, Mueller BA, Wang SP.** Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1991;59 :45–50.

- [122] **Hook EW III, Handsfield HH.** Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, et al., eds. Sexually Transmitted Diseases. 4th edn. New York, NY: McGraw Hill 2008:627–45.
- [123] **Cohen MS, Cannon JG, Jerse AE, Charniga LM, Isbey SF, Whicker LG.** Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*: rationale, methods, and implications for the biology of infection and vaccine development. *J Infect* 1994;169:532-7.
- [124] **Dominique S, Delmas V, Horpitean V, Boccon-Gibord L.** Infections génitales masculines. *EMC-Maladies infectieuses* 2004;1(1):55–65.
- [125] **Androutsos, G., Vladimirov, L.** De la gonorrhée à la blennorragie: Les grandes étapes historiques. *Androl* 2007 ;17 :143.
- [126] **Janier M.** Gonococcie et infections génitales basses non gonococciques. *EMC, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles ; Chapitre 4.2,2008.*
- [127] **Chaine B, Janier M.** Maladies sexuellement transmissibles. *Maladies Vénériennes. EMC, AKOS (Traité de Médecine)* 2009 :2-0695.
- [128] **World Health Organization.** Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections-2008. Geneva: World Health Organization; (2012).
- [129] **Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H.** *Bactériologie clinique.* Paris, Ellipses, 2000:74-106.
- [130] **A. Ndiaye et al.,** “Algorithm of genital infections in women about a cohort of 626 women at Abass NDAO hospital from 2011 to 2012,” *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci* 2014 ;3(2) :128–144.
- [131] **Edwards JL, Apicella MA.** The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev* 2004 ;17 :965-81.

- [132] **Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D.** Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ;140 :3-11.
- [133] **Kent CK, Chaw JK, Wong W, et al.** Prevalence of rectal, urethral and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California 2003. *Clin Infect* 2005;41:67–74.
- [134] **Woods CR.** Gonococcal infections in neonates and young children. *Pediatr Infect* 2005 ;16(4) :258-270.
- [135] **Chaine B, Janier M.** Prise en charge des urétrites. *EMC, dermatologie* 2010 ;18-690-A-12.
- [136] **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: 3592-3596.
- [137] **Ng LK, Martin IE.** The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Can J Infect. Med Microbiol* 2005 ; 16 :15-25.
- [138] **Ghanem KG.** Clinical manifestations and diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infection in adults and adolescents UpToDate (2019). <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection-in-adults-and-adolescents#H790871163>
- [139] **Bignell C, Unemo M, Radcliffe K, Jensen JS, Babayan K, Barton S.** 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *International Journal of STD & AIDS* 2013;24(2):85–92.
- [140] **Poncin T, Bercot B.** Le gonocoque : le point en 2018, *Revue de Biologie Médicale* 2019 ;347 :2.

- [141] Haute Autorité de Santé. Traitement des urétrites et cervicites non compliquées. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/traitement_des_uretrites_et_cervicites_non_compliquees_-_note_de_cadrage.pdf
- [142] **Denis F, Ploy MC, Martin C, Bingen E.** Bactériologie médicale : techniques usuelles. Paris, Masson 2007 :287-294.
- [143] **Haute Autorité de Santé.** Note de cadrage Stratégies de Dépistage de l'Infection à *Neisseria gonorrhoeae* en France en (2009) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/strategies_depistage_infection_neisseria_gonorrhoeae_note_cadrage.pdf
- [144] **Eickhoff CA, Decker CF.** Syphilis. *Disease-a-Month* 2016;62(8):280–6.
- [145] **Choudhri Y, Miller J, Sandhu J, Leon A, Aho J.** infectieuse et la syphilis congénitale au Canada, de 2010 à 2015. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018 ;44(1) :47-53.
- [146] **Hook EW and Marra CM.** Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med*, 326, p.1060–1069 (1992).
- [147] **Dupin N.** Actualité sur la syphilis. *La Lettre de l'Infectiologue* 2013 ;28(3) :88-92.
- [148] **Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C.** UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *International Journal of STD & AIDS* 2015; 27(6): 421–446.
- [149] **Baughn RE and Musher DM.** Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:205–216.
- [150] **Peeling RW, Mabey DC.** Syphilis. *Nat Rev Microbiol* 2004 ;2(6) :448-9.

- [151] **Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, et al.** Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med* 1989 ;65 :239–243.
- [152] Item 158 – UE 6 Infections sexuellement transmissibles (IST). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018 ; 145 :S73–S87.
- [153] **Farhi D, Dupin N.** Diagnostic sérologique de la syphilis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2008 ;135(5) :418–425.
- [154] **Demers AM, Labbé AC.** Syphilis, ce qu'il faut retenir de la grande simulatrice en 2015-16es Journées Nationales d'Infectiologie, Nancy du 10 au 12 juin 2015 <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-syphilis-Labbe.pdf>
- [155] **Terrab Z, Hassar I, Benchikhi H, Lakhdar H.** Diagnostic biologique de la syphilis. *Maroc Médical* 2004 ;26(4) : 287-293.
- [156] **Vaisman A, Paris-Hamelin A, Dunoyer F.** Méthode expérimentale de différenciation entre *Treponema pallidum* et *Treponema pertenue*. *Bull World Health Organ* 1967 ;36(2) :339–342.
- [157] **Caumes E, Janier M.** Syphilis. Editions Techniques. EMC (Paris-France), maladies infectieuses 1994 ;8-039-A-10 ;14p.
- [158] **Cummings MC, Lukehart SA, Marra C.** Comparison of methods for the detection of *Treponema pallidum* in lesions of early syphilis. *Sex Transm* 1996;23:366-9.
- [159] **Morel P.** Syphilis. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. 3ème édition, Masson, Paris 1999.
- [160] **Picard C, Fontaine J, Chouvet B, Balme B, Traverse-Glehen A.** L'apport du pathologiste dans le diagnostic de syphilis : à propos d'un cas. *Annales de Pathologie* 2018 ; 38(1) :64–7.

- [161] **HAS.** Modification de la nomenclature des actes de biologies médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis) mai p.10 (2015) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-05/argumentaire_syphilis_vd.pdf
- [162] **Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH.** Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(1):1-21.
- [163] **Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA.** Sexually Acquired Syphilis. Part 2: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019.
- [164] **Ratnam S.** The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(1) :45-51.
- [165] **Workowski KA, Bolan GA.** Centers for Disease C, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(RR-03): 1-137.
- [166] **Liu LL, Lin LR, Tong ML, et al.** Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clin Infect Dis.* 59(3), p.384-9 (2014).
- [167] **Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G. S, Potočnik M, Patel R.** 2014 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28(12):1581–93.
- [168] **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 HIV.* WHO, Geneva, Switzerland 2013;107–129.
- [169] **Cua E.** Gestion des ISTs au cours des consultations PrEP, Séminaire 5 Paris le 11/04/2017.
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-mardi-11.04/gestion-des-ist-ecua.pdf>

- [170] **World Health Organization.** Rapid diagnostic tests for sexually transmitted infections (2006). <https://www.who.int/tdr/publications/documents/sti-way-forward.pdf>.
- [171] **Sena AC, White BL, Sparling PF.** Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010 ;51(6) :700-8.
- [172] **Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, Smith K, Hook EW III.** Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. J Clin Microbiol 2002 ;40(8) :3064-5.
- [173] **Causser LM, Kaldor JM, Conway DP, et al.** An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. Clin Infect Dis 2015 ; 61(2) :184-91.
- [174] **Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, et al.** Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. PloS One 2013 ;8(2) :e54695.
- [175] FDA grants CLIA waiver expanding availability of rapid screening test for syphilis 2014. <https://http://www.mycme.com/mycme-quick-takes/fda-grants-clia-waiver-expanding-the-availability-of-rapid-screening-test-for-syphilis/article/388405/>.
- [176] **Matthias J, Dwiggin P, Totten Y, et al.** Notes from the Field: Evaluation of the Sensitivity and Specificity of a Commercially Available Rapid Syphilis Test - Escambia County, Florida, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(42) :1174-5.
- [177] **Park IU, Chow JM, Bolan G, Stanley M, Shieh J, Schapiro JM.** Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis 2011 ;204 :1297–304.

- [178] **Workowski KA, Berman S**; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1–110.
- [179] **Huh HJ, Chung JW, Park SY, Chae SL**. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. *Ann Lab Med* 2016 ;36 :23–7.
- [180] **Loeffelholz MJ, Binnicker MJ**. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2012 ;50 :2–6.
- [181] **Radolf JD, Bolan G, Chow JM, et al**. Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Recomm Rep* 2011 ;60 :133–7.
- [182] **French P, Gomberg M, Janier M, et al; IUST**. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2009 ;20 :300–9.
- [183] **Peng J, Lu Y, Yu H, Wu S, Li T, Li H, Sun Z**. Analysis of 2 Reverse Syphilis Testing Algorithms in Diagnosis of Syphilis: A Large-Cohort Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67(6):947-953.
- [184] **Tong ML, Lin LR, Liu LL, et al**. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis* 2014 ;58 :1116–24.
- [185] **Émile C**. Syphilis : performances des tests et évaluation des arbres décisionnels. *Option/Bio* 2019 ; 29(593-594) :25–27.
- [186] **Parks KS, Dixon PB, Richey CM, Hook EW III**. Spontaneous clearance of *Chlamydia trachomatis* infection in untreated patients. *Sexually transmitted diseases* 1997; 24(4):229-35.

- [187] **Joyner JL, Douglas JM Jr, Foster M, Judson FN.** Persistence of *Chlamydia trachomatis* infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. Sexually transmitted diseases 2002; 29(4):196-200.
- [188] **Wang SA, Papp JR, Stamm WE, Peeling RW, Martin DH, Holmes KK.** Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. The Journal of infectious diseases 2005;191(6) :917-23.
- [189] WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis 2016:1-43
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdf>
- [190] **Kong FY, Tabrizi SN, Law M, et al.** Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital *Chlamydia* infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014 ;59 :193–205.
- [191] **Lanjouw E, Ouburg S, de Vries H, Stary A, Radcliffe K, Unemo M.** 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. International Journal of STD & AIDS 2015;27(5):333–348.
- [192] **WHO** guidelines for treatment of *Neisseria gonorrhoeae* 2016:1-50
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246114/9789241549691-eng.pdf>
- [193] **Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J.** 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. International Journal of STD & AIDS 2017;29(2):108–114.
- [194] **WHO** guidelines for treatment of *Treponema pallidum* (2016) 1-48
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [195] **OMS.** Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles 2005 :1-95
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/strategies_depistage_infection_neisseria_gonorrhoeae_note_cadrage.pdf

- [196] **Maleb A, Frikh M, Lahlou YB, Belefquih B, Lemnouer A, Elouennass M.** Écoulements vaginaux d'origine infectieuse chez la femme adulte à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (Maroc) : étude de 412 cas. *La Revue Sage-Femme* 2018 ; 17(3) :122–6.
- [197] **World Health Organization.** Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021.towards ending STIs 2016:12-54 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246296/WHO-RHR-16.09-eng.pdf?sequence=1>
- [198] **Bertholom C.** Syphilis, gonococcie, chlamydie : est-il possible de mettre au point des vaccins préventifs ? *Option/Bio* 2016 ;27(537-538) :17–8.
- [199] **Chanal J, Lassau F, Morand P, Janier M, Dupin N.** Actualités diagnostique et thérapeutique des infections à *Neisseria gonorrhoeae*. *La Presse Médicale* 2013 ; 42(4) :454–8.
- [200] **Jaton K, Greub G.** *Chlamydia* : signes d'appel, diagnostic et traitement *Rev Med Suisse* 2005 ;1 :30280.
- [201] **Bébéar CM, De Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C et al.** Mycoplasmes et *Chlamydiae* : sensibilité et résistance aux antibiotiques. *Revue francophone des laboratoires* 2007 ;2007(391):77-85.
- [202] **Ramirez MS, Tolmasky ME.** Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 2010;13:151–171.
- [203] **Sandoz KM, Rockey DD:** Antibiotic resistance in *Chlamydiae*. *Future Microbiol* 2010;5:1427–1442.
- [204] **Storey C, Chopra I.** Affinities of b-lactams for penicillin binding proteins of *Chlamydia trachomatis* and their antichlamydial activities. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:303–5.

- [205] **Liechti G, Kuru E, Packiam M, Hsu YP, Tekkam S, Hall E, et al.** Pathogenic *Chlamydia* lack a classical sacculus but synthesize a narrow, mid-cell peptidoglycan ring, regulated by MreB, for cell division. PLoS Pathogens 2016;12:e1005590.
- [206] **Skilton RJ, Cutcliffe LT, Barlow D, Wang Y, Salim O, Lambden PR, Clarke, IN.** Penicillin Induced Persistence in *Chlamydia trachomatis*: High Quality Time Lapse Video Analysis of the Developmental Cycle. PLoS ONE 2009;4(11):e7723.
- [207] **Horner PJ.** Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. Sex Transm Infect 2012;88:54–156.
- [208] **Batteiger BE, Tu W, Ofner S, Van Der Pol B, Stothard DR, Orr DP, Katz BP.** Repeated *Chlamydia trachomatis* genital infections in adolescent women. J Infect Dis 2010;201:42–51.
- [209] **Meštrović, Ljubin-Sternak S, Sviben M, Bedenić B, Vraneš J, Markotić A, Škerk V.** Antimicrobial sensitivity profile of *Chlamydia trachomatis* isolates from Croatia in McCoy cell culture system and comparison with the literature. Clin Lab 2016;62:357–364.
- [210] **Morrissey C, Salman HI, Bakker S, Farrell D, Bebear CM, Ridgway G.** Serial passage of *Chlamydia* spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations. J Antimicrob Chemother 2002;49:757–761.
- [211] **Mestrovic T.** Molecular mechanisms of *Chlamydia trachomatis* resistance to antimicrobial drugs. Frontiers in Bioscience 2018; 23(2):656–670.
- [212] **Jones RB, Van der Pol B, D.H. Martin, Shepard MK:** Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. J Infect Dis 1990;162:1309–15.

- [213] **Lefevre JC, Lepargneur JP, Guion D, Bei S.** Tetracycline resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45:376–378.
- [214] **Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM.** Multiple drugresistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421–7.
- [215] **Misiurina OI, Shipitsina EV, Finashutina IP, Lazarev VN, Akopian TA, Savicheva AM, Govorun VM.** Analysis of point mutations in the *ygeD*, *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolones resistant clinical isolates of *Chlamydia trachomatis*. *Mol Gen Mikrobiol Virusol* 2004;3:3–7.
- [216] **Bhengraj AR, Vardhan H, Srivastava P, Salhan S, Mittal A:** Decreased susceptibility to azithromycin and doxycycline in clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* obtained from recurrently infected female patients in India. *Chemotherapy* 2010;56:371–7.
- [217] **Suchland RJ, Geisler WM, Stamm WE:** Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:636–642.
- [218] **Borel N, Leonard C, Slade J, Schoborg RV.** Chlamydial Antibiotic Resistance and Treatment Failure in Veterinary and Human Medicine. *Curr Clin Microbiol Rep* 2016;3:10–8.
- [219] **Elwell C, Mirrashidi K, Engel J.** *Chlamydia* cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:385–400.
- [220] **Stamm WE.** Potential for antimicrobial resistance in *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2000;181:S456-S459.
- [221] **Binet R, Maurelli AT.** Frequency of development and associated physiological cost of azithromycin resistance in *Chlamydia psittaci* 6BC and *C. trachomatis* L2. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4267– 4275.

- [222] **Benamri I, Moussa A, Radouani F.** Genes and mutations involved in the resistance of *Chlamydia* species to antibiotics. Proceedings of the New Challenges in Data Sciences: Acts of the Second Conference of the Moroccan Classification Society on ZZZ – SMC'19 2019:1-5.
- [223] **Młynarczyk-Bonikowska B, Majewska A, Malejczyk M, Młynarczyk G, Majewski S.** Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: a new threat in second decade of the XXI century. Medical Microbiology and Immunology 2019:1-14.
- [224] **Unemo M, Shafer WM.** Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:587–613.
- [225] **Unemo M, Del Rio C, Shafer WM.** Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. Microbiol Spectr 2016 ; 4(3) :213-237.
- [226] **Igawa G, Yamagishi Y, Lee KI, Dorin M, Shimuta K, Suematsu H et al** *Neisseria cinerea* with high ceftriaxone MIC is a source of ceftriaxone and cefixime resistance-mediating penA sequences in *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother 2018.
- [227] **Golparian D, Shafer WM, Ohnishi M, Unemo M.** Importance of multidrug efflux pumps in the antimicrobial resistance property of clinical multidrugresistant isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:3556-9.
- [228] **Sun A, Fan X, Gu Y et al.** Predominant *porB1A* and *porB1B* genotypes and correlation of gene mutations with drug resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Eastern China. BMC Infect Dis 2010;10:323.
- [229] **Dillon JR, Duck P, Thomas DY.** Molecular and phenotypic characterization of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from Canadian sources. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:952-7.

- [230] **Ohnishi M, Ono E, Shimuta K, Watanabe H, Okamura N.** Identification of TEM-135 beta-lactamase in penicillinase- producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3021-3.
- [231] **Jacquier H, Birgy A, Le Nagard H, Mechulam Y, Schmitt E, Glodt J, et al.** Capturing the mutational landscape of the beta-lactamase TEM-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ;110 :13067-72.
- [232] **Ashford WA, Potts DW, Adams HJ, English JC, Johnson SR, Biddle JW et al** Spectinomycin-resistant penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1981;2:1035–1037.
- [233] **Ilna EN, Malakhova MV, Bodoev IN, Oparina NY, Filimonova AV, Govorun VM** Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol* 2013 ;4 :186.
- [234] **Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G et al.** *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1057–1061.
- [235] **Judson FN, Ehret JM, Handsfield HH.** Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of pharyngeal and anorectal gonorrhoea. *JAMA* 1985; 253:1417–19.
- [236] **Mlynarczyk B, Mlynarczyk A, Kmera-Muszyńska M, Majewski S, Mlynarczyk G.** Mechanisms of resistance to antimicrobial drugs in pathogenic Gram-positive cocci. *Mini Rev Med Chem* 2010;10:928–937.
- [237] **Roberts MC.** Environmental macrolide–lincosamide– streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front Microbiol* 2011 ;2 :1–8.

- [238] **Thakur SD, Starnino S, Horsman GB, Levett PN, Dillon JR.** Unique combined penA/mtrR/porB mutations and NGMAST strain types associated with ceftriaxone and cefixime MIC increases in a 'susceptible' *Neisseria gonorrhoeae* population. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1510–6.
- [239] **Zhao LH, Zhao SP.** Molecular basis of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Shandong province, China. *Braz J Microbiol* 2013 ;44 :273–6.
- [240] **Demczuk W, Martin I, Peterson S, Bharat A, Van Domselaar G, Graham M et al.** Genomic epidemiology and molecular resistance mechanisms of azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Canada from 1997 to 2014. *J Clin Microbiol* 2016;54:1304–13.
- [241] **Shams-ur-Rehman Khan A, Amanullah Akhter K.** Clinical efficacy of the various drugs used in the treatment of gonorrhoeae. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21:28–30.
- [242] **Unemo M. et al.** World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex. Health* 2019;16 :412–425.
- [243] **Fifer H. et al.** Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea. *N. Engl. J. Med.* 2016 ;374 :2504–6.
- [244] **Eyre DW et al.** Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high- level azithromycin resistance, England. *Euro Surveill* 2018;23(27):2-7.
- [245] **Jennison AV et al.** Genetic relatedness of ceftriaxoneresistant and high- level azithromycin- resistant *Neisseria gonorrhoeae* cases, United Kingdom and Australia, February to April 2018. *Euro Surveill* 2019 ;24(8) : 1900118.

- [246] **Bertholom C.** Infections bactériennes sexuellement transmissibles : émergence d'une multirésistance. *OptionBio* 2018 ; 29 :28.
- [247] **Alami K, Aït Mbarek N, Akrim M, et al.** Urethral discharge in Morocco: prevalence of microorganisms and susceptibility of gonococcus. *East Mediterr Health J* 2002;8:794–804.
- [248] **Huigen E, Stolz E.** Action of rifampicin on *Treponema pallidum*. *Br. J. Vener. Dis.* 1974 ;50 :465.
- [249] **Stamm LV, Stapleton JT, Bassford PJ Jr.** In vitro assay to demonstrate high-level erythromycin resistance in a clinical isolate of *Treponema pallidum*. *Antimicrob. Agents Chemother*1988; 32:164–9.
- [250] **Gager WE, Israel CW, Smith JL.** Presence of spirochaetes in paresis despite penicillin therapy. *Br J Vener Dis* 1968 ;44 :277–282.
- [251] **Stamm LV.** Global Challenge of Antibiotic-Resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;54(2):583–589.
- [252] **Cha JY, Ishiwata A, Mobashery S.** A novel beta-lactamase activity from a penicillin-binding protein of *Treponema pallidum* and why syphilis is still treatable with penicillin. *J Biol Chem* 2004;279:14917–21.
- [253] **Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K.** A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex. Transm. Dis* 2005;32:495–498.
- [254] **Fenton LJ, Light IJ.** Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin. *Obstet Gynecol* 1976 ;47 :492–4.
- [255] **Vester B, Douthwaite S.** Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ;45 :1–12.

- [256] **Read P, Jeffreys N, Tagg K, Guy RJ, Gilbert GL, Donovan B.** “Azithromycin-Resistant Syphilis-Causing Strains in Sydney, Australia: Prevalence and Risk Factors.” *Journal of Clinical Microbiology* 2014;52(8):2776–81.
- [257] **Ross JI, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ.** 16S rRNA mutation associated with tetracycline resistance in a gram-positive bacterium. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:1702–5.
- [258] **Xiao Y, Liu S, Liu Z et al.** Molecular subtyping and surveillance of resistance genes in *Treponema pallidum* DNA from patients with secondary and latent syphilis in hunan, China. *Sex. Transm. Dis.* 2016;43(5):310–316.
- [259] **Giacani L, Ciccarese G, Puga-salazar C et al.** Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* subsp. pallidum strains from four Italian hospitals shows geographical differences in strain type heterogeneity, widespread resistance to macrolides, and lack of mutations associated with doxycycline resistance. *Sex. Transm. Dis.* 2017;45(4):1.
- [260] **Fernández-Naval, C, Arando M, Espasa M, Antón A, Fernández-Huerta M, Silgado A, Esperalba J.** Enhanced molecular typing and macrolide and tetracycline-resistance mutations of *Treponema pallidum* in Barcelona. *Future Microbiology* 2019;14(13):1099–1108.
- [261] **WHO.** A tool for strengthening STI surveillance at the country level. Geneva: WHO; 2015:1-28 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161074/WHO_RHR_15.06_eng.pdf?sequence=1

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 79

سنة : 2020

الالتهابات المتنقلة جنسيا: ظهور مقاومة متعددة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة نور الهدى مصواب

المزادة في 13 شتنبر 1995 بوادي لو

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مضاد حيوي؛ باكتيريا؛ إلتهاب؛ مقاومة؛ جنسي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد رشيد عابي

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة