

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2016

2016 TOU3 1049

**Thèse en vue de l'obtention du diplôme de
docteur spécialiste en médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement par **DELPECH Jean-Denis**

Le 21 Juin 2016

Titre de la thèse :

**Prise en charge actualisée en médecine générale des
infections sexuellement transmissibles bactériennes
les plus fréquentes en soins primaires.
A propos d'une revue de la littérature.**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Pierre MESTHE**

Jury:

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC	Président
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Patrice MASSIP	Assesseur
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC	Assesseur
Monsieur le Docteur Nicolas MANDRAU	Membre invité

Remerciements :

A notre Maître et Président du Jury.

Monsieur le Professeur OUSTRIC Stéphane

Médecin Généraliste.

Professeur des Universités.

Coordonnateur du Diplôme d'Études Spécialisées de Médecine Générale

Coordonnateur du Département Universitaire de Médecine Générale, de la faculté de médecine de Toulouse.

Conseiller National de l'Ordre des Médecins.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger cette étude. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute la reconnaissance et de la très grande admiration que je vous porte. Merci de votre investissement pour la médecine générale et pour la formation des internes dans cette spécialité.

A mon Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur MESTHE Pierre

Médecin Généraliste.

Professeur des Universités.

Responsable universitaires des enseignements médicaux et non médicaux au sein du Département Universitaire de Médecine Générale, de la faculté de médecine de Toulouse.

Responsable du pôle des enseignements de Pathologies infectieuses en Soins Primaires au sein du Département Universitaire de Médecine Générale, de la faculté de médecine de Toulouse.

Je suis très honoré que vous m'ayez fait confiance pour traiter ce sujet. Soyez assuré de la profonde reconnaissance et de la très haute considération que je vous porte. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos précieux conseils afin de réaliser ce travail.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur MASSIP Patrice

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecin spécialiste des maladies infectieuses et tropicales

Je suis très honoré que vous ayez eu l'amabilité de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma très haute considération.

Monsieur le Docteur BRILLAC Thierry

Médecin Généraliste.

Responsable universitaires de la recherche en soins primaires au sein du
Département Universitaire de Médecine Générale, de la faculté de médecine de
Toulouse.

Responsable du pôle des enseignements de la santé de la femme au sein du
Département Universitaire de Médecine Générale, de la faculté de médecine de
Toulouse.

Je suis très honoré que vous ayez eu l'amabilité de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma très haute considération. Je vous remercie de votre investissement au sein du Département Universitaire de Médecine Générale afin d'assurer une formation de qualité.

Monsieur le Docteur MANDRAU Nicolas

Médecin Généraliste.

Maître de Stage universitaires.

Je suis très honoré de votre présence au sein de ce jury et que vous ayez eu l'amabilité de juger ce travail. J'ai été très heureux d'avoir eu l'opportunité d'apprendre la médecine générale auprès de vous, merci de votre enseignement et de votre plaisir à apprendre cette discipline qu'est la notre aux plus jeunes. Veuillez recevoir tout mon respect et mon amitié sincère.

SOMMAIRE :

Abréviations.....	7
1. Introduction.....	8
2. Matériel et méthodes.....	8
3. Objectifs.....	9
4. Rappels.....	9
I. Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	9
5. Épidémiologie des Infections Sexuellement Transmissibles (IST).....	11
I. Chlamydiae Trachomatis.....	11
II. Neissera gonorrhoea.....	14
III. Syphilis.....	16
6. Prévention / dépistages des Infections Sexuellement Transmissibles (IST).....	18
I. Prévention.....	18
II. Dépistage.....	20
7. Clinique-diagnostic et paraclinique.....	21
I. Généralités.....	21
II. Chlamydiae Trachomatis.....	21
III. Neissera gonorrhoea.....	22
IV. Syphilis.....	24
a) Syphilis primaire.....	24
b) Syphilis secondaire.....	26
8. Traitement et prise en charge.....	29
I. Chlamydiae Trachomatis.....	29
II. Neissera gonorrhoea.....	30
III. Syphilis.....	31

9. Profil de résistance émergent.....	32
I. Chlamydiae Trachomatis.....	32
II. Neissera gonorrhoea.....	33
III. Syphilis.....	34
10. Discussion.....	35
11. En pratique.....	37
12. Conclusion.....	38

Bibliographie

Résumé

Abréviations :

IST : Infections Sexuellement Transmissibles.

InVS : Institut de Veille Sanitaire.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VHB : Virus de l'Hépatite B.

VHC : Virus de l'Hépatite C.

USA : United States of America => États-Unis d'Amérique.

CDC : Center Diseases Control

1. Introduction :

Les Infections Sexuellement Transmissibles (IST), en France, ont une incidence qui est actuellement en augmentation (77 000 de cas d'infections à chlamydia recensés en 2012, 15 000 cas d'infections à gonocoque, entre 10 et 20 000 cas de syphilis), selon l'institut de veille sanitaire (InVS). (1)

Les médecins généralistes sont en première ligne pour la prise en charge des IST sur le plan diagnostic, dépistage et surtout thérapeutique. Ils sont de plus en plus sollicités et la prise en charge se limite le plus souvent à leurs cabinets sans aller consulter le spécialiste par la suite. Cette tendance se remarque depuis quelques années notamment au Royaume-Uni (2). 80 % des prises en charges des IST se fait principalement en médecine de ville (1). Une étude (2) fut menée et montra qu'en fonction de l'IST rencontrée, la démarche thérapeutique ne correspond pas tout le temps aux dernières recommandations données.

Actuellement, il y a des profils de résistances à certaines catégories d'antibiotiques qui se développent pour les agents infectieux responsables d'IST. Cela doit être pris en considération dans les prises en charges des IST notamment dans le choix des traitements probabilistes.

Qu'en est-il des schémas thérapeutiques probabilistes et quel est le profil actuel de résistance aux traitements des IST les plus fréquemment vues en cabinet de médecine générale en dehors du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et des virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC) ?

2. Matériel et méthodes :

Pour ce travail de recherche, nous allons faire une revue non systématique de la littérature par un seul lecteur. Cela concernera des articles traitant des IST bactériennes les plus fréquemment vues en soins primaires (syphilis, infections à chlamydia et à gonocoque), des différents traitements et des profils de résistances de ces bactéries ainsi que les articles abordant les recommandations de prise en charge antibiotique de ces agents infectieux. Ne seront pas pris en compte les articles comprenant les IST non bactériennes telles que l'infection à HSV (Human Simplex Virus), à VIH, à VHB et VHC ainsi que les articles parlant de co-infections VIH et IST bactériennes. Nous discuterons à la fin de ce travail de recherche de la pertinence de ces articles puis des conclusions que nous pourrons en tirer.

3. Objectif de l'étude :

L'objectif principal est de proposer une conduite à tenir pratique sur la prescription d'antibiothérapie probabiliste susceptible de succès thérapeutique des IST afin d'éviter l'utilisation de molécules pouvant conduire à un échec dans le cadre des soins primaires.

L'objectif secondaire de l'étude est de faire un état des lieux des profils de résistances émergents des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les Infections Sexuellement Transmissibles et d'identifier les molécules exposées à cette résistance bactérienne par le biais d'une revue de la littérature non systématique par un seul lecteur.

4. Rappels :

Comme nous abordons le domaine des résistances bactériennes, il est intéressant de connaître par quels biais les bactéries acquièrent des résistances contre les antibiotiques.

I. Mécanismes de résistances bactériennes

Il existe 2 types de résistances chez les bactéries :

- La résistance dite naturelle, qui correspond au fait qu'une bactérie sera naturellement résistante à un type d'antibiotique sans qu'elle ait besoin de développer un mécanisme de résistance à cet antibiotique (3).
- La résistance dite acquise, qui correspond au fait que naturellement une souche est sensible à une classe d'antibiotique et qu'elle développe des mécanismes de résistance face à cet antibiotique. Ces mécanismes de défense sont la résultante de plusieurs facteurs (3) :
 - La pression de sélection causée par l'utilisation des antibiotiques.
 - Les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antibiotiques utilisés.

- Les caractéristiques et les capacités de/des souche(s) bactérienne(s) incriminée(s) (possibilité d'échange de gène de résistance entre espèces bactériennes surtout lors de colonisations / infections polymicrobiennes).
- La possibilité de la transmission inter-humaine (surtout dans le cadre de collectivités regroupant des personnes fragiles comme les crèches, les hôpitaux et les maisons de retraite).

Ces mécanismes de défenses peuvent être :

- Soit chromosomique et concernent alors le chromosome de la bactérie. Il s'agit d'une propriété naturelle ou alors acquise par mutation ou incorporation d'un gène sur le génome bactérien.
- Soit extra-chromosomique (par le biais d'un plasmide), ce qui est la situation la plus fréquente des acquisitions de résistances. Les plasmides peuvent porter plusieurs gènes de résistances et sont transmissibles entre bactéries d'une même espèce voire même à une autre famille de bactéries.

L'apport de ces mécanismes de résistances vont pouvoir apporter aux bactéries certaines caractéristiques comme (3, 4) :

- La sécrétion d'une enzyme qui va rendre inefficace l'antibiotique (comme la bêta-lactamase) ;
- La modification de la cible d'action de l'antibiotique ;
- La diminution de la perméabilité membranaire de la paroi bactérienne à l'antibiotique qui limite alors son entrée ;
- L'augmentation du phénomène d'efflux, qui correspond l'expulsion de l'antibiotique en-dehors de la bactérie sans qu'il n'ait pu agir dessus.

5. Épidémiologie des Infections sexuellement Transmissibles (IST), en France :

La surveillance épidémiologique sur le plan de l'incidence, notamment en France, est assurée par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). Cette surveillance est organisée par RésIST qui est un réseau de cliniciens, ainsi que par Rénago (gonocoque) et Rénachla (Chlamydia) qui constituent un ensemble de réseaux de laboratoires déclarant les cas auprès de l'InVS et des Centre National de Référence (CNR). Ces pathologies ne sont plus des maladies à déclarations obligatoires, ce qui montre l'intérêt au niveau épidémiologique de ces réseaux de surveillance. (1,5)

Dans le cadre des IST, nous devons être également attentifs au cas de co-infections fréquentes entre les chlamydioses et les gonococcies.

I. Chlamydia Trachomatis :

- La définition des cas repose sur un diagnostic biologique établie lors d'un examen direct sur un prélèvement montrant une infection à Chlamydia Trachomatis (une PCR positive représente le gold-standard). En France, le nombre de cas d'infections à chlamydiae est actuellement en augmentation depuis le début des années 2000 (Cf tableau 1). Selon une enquête de l'InVS, le nombre de cas était de 77 000 en 2012 (1). Ce nombre semble constant sur les années 2013 et 2014, ce qui constitue l'IST la plus fréquemment impliquée lors d'un écoulement urétral. Il est important de savoir qu'une co-infection entre les chlamydioses et les gonococcies est fréquente (10-50% des cas de chlamydiose) (6).

- La tranche d'âge la plus concernée est celle des 20-24 ans quel que soit le sexe, viennent ensuite les 25-29 ans où le sex-ratio est en faveur des hommes (50% des cas masculins de chlamydiose sont dans la tranche 20-29 ans). Dans la tranche des 15-19 ans, ce sont surtout les femmes qui sont plutôt concernées (60% des cas féminins de chlamydiose sont dans la tranche 15-24 ans) Cf. tableau 2. (1,5).

- Ces données épidémiologiques concernent plutôt les sujets asymptomatiques que les patients symptomatiques (tableau 3). Les deux sexes sont atteints dans tout les cas mais le sex-ratio serait plutôt en faveur des femmes jusqu'à la tranche d'âge des 24 ans.

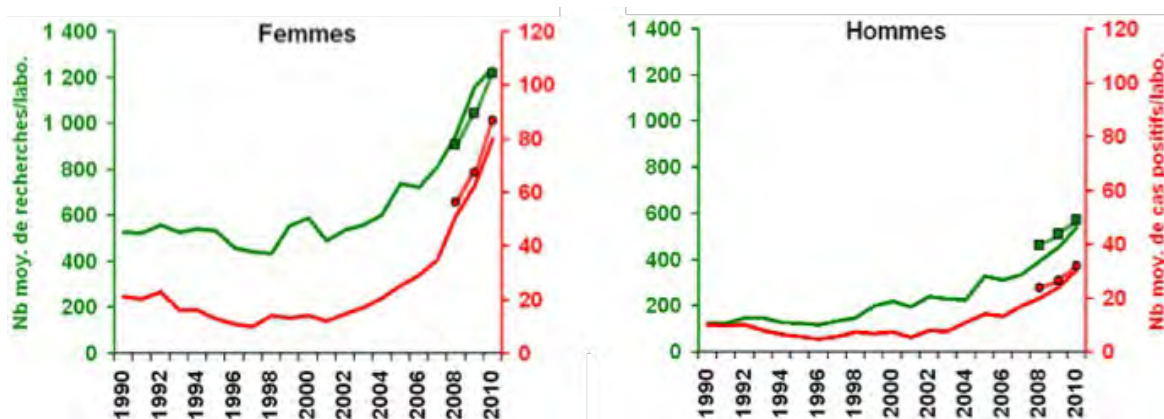


Tableau 1 – courbe de cas positifs en laboratoire

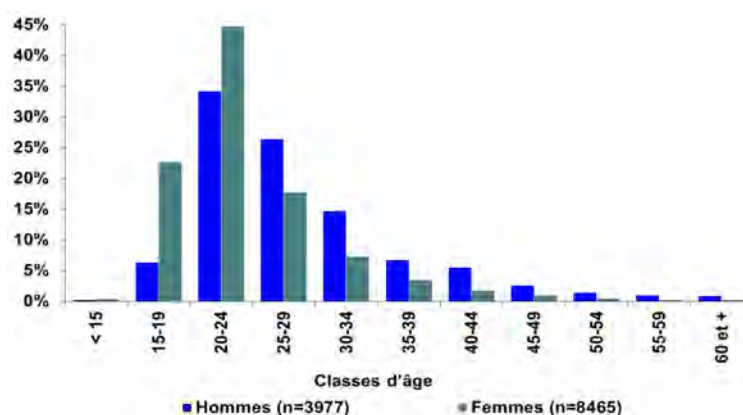


Tableau 2-répartition hommes/femmes en fonction de la tranche d'âge

- En cabinet de médecine générale, les diagnostics d'infection à Chlamydia étaient symptomatiques dans environ 75 % des cas en 2006 selon le réseau Rénachla (5). Dans des proportions différentes, la tendance est à peu près la même en cabinet de gynécologie libérale ainsi qu'en secteur d'hospitalier (service de gynéco-obstétrique ou autre spécialité) avec environ 60% de cas symptomatiques (Cf Tableau 3). Ces chiffres sont assez similaires sur des données plus récentes de 2014 qui évoquent des diagnostics établis sur 66% de patients symptomatiques en moyenne (7) (cf tableau 4). Dans les Centres de Dépistages Anonymes et Gratuit (CDAG), les cas découverts sont majoritairement asymptomatiques (environ 90%). La prévalence dans ces lieux y est élevée avec 8 à 10% des femmes et 5 à 8% des hommes y consultant (8).

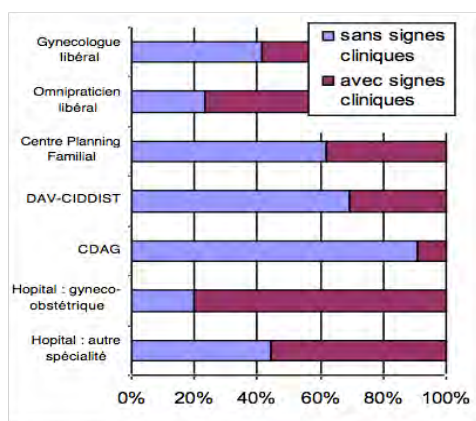


Tableau 3- répartition des cas asymptomatiques / symptomatiques en fonction du lieu de diagnostic en 2006.

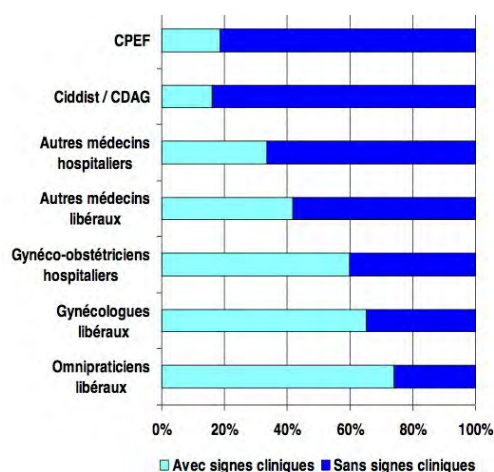


Tableau 4 – répartition des cas asymptomatiques / symptomatiques en fonction du lieu de diagnostic en 2014.

- La répartition du mode de transmission concerne principalement la communauté hétérosexuelle en Europe en 2012. Sur 55 257 cas, 51% des modes de transmissions impliquaient des femmes hétérosexuelles (soit 27 990 cas) et 37% des hommes hétérosexuels (soit 20 228 cas). Cela représente 88% des modes de transmissions. La communauté des hommes homosexuels ne représente que 6% des cas (soit 3 145 cas) (1, 5). Cf Tableau (5)

Chlamydioses : Répartition par mode de transmission (n=55 257), Europe, 2012

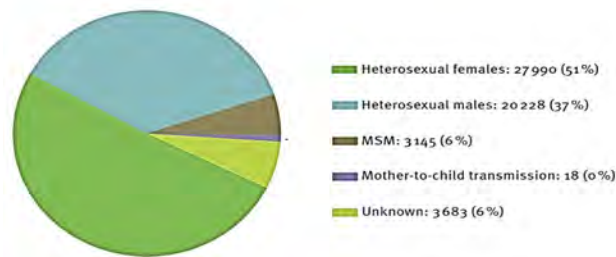


Tableau 5- répartition par modes de transmissions en Europe

II. Neissera gonorrhoea :

- Selon le réseau de laboratoires Rénago, la définition de cas d'infection à Gonocoque se résume à l'isolement en culture de N.gonorrhoea ou à une PCR positive. En ce qui concerne le Gonocoque en France, nous assistons, selon les données de l'InVS, à une augmentation assez progressive des cas chez les hétérosexuels (hommes et femmes) et chez les hommes bisexuels ou homosexuels. L'augmentation est plus marquée depuis 2011 chez les hommes homosexuels. Selon une enquête de l'InVS le nombre de cas de gonococcie en 2012 a été de 15 000 sur l'année (1). Le nombre de cas aurait augmenté également en 2013 (9) mais aurait tendance à se stabiliser sur les données de 2014 (7). Cette augmentation est également liée en partie à l'utilisation quasi systématique de la PCR (depuis 2009) dans le cadre de dépistage combiné Gonocoque et Chlamydia, en particulier chez la femme asymptomatique. (Cf Tableau 6). Il faut à nouveau rappeler les fréquents cas de co-infection entre le chlamydia et le gonocoque. (10)

Gonococcies : réseau RésIST, 2004-2013

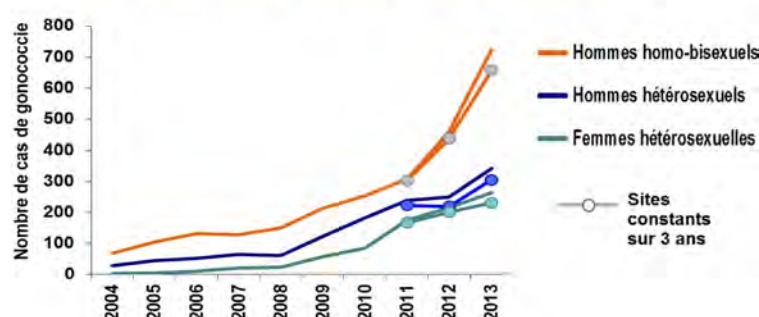


Tableau 6- répartition des cas de Gonococcies en fonction de l'orientation sexuelle.

- Selon les données épidémiologiques, N.Gonorrhea a une résistance de plus en plus accrue et prépondérantes à l'utilisation des fluoroquinolones (Ciprofloxacine surtout) (Cf tableau 7), de par son utilisation fréquente en traitement de première intention par de nombreux médecins généralistes (2) (En 2008, selon le réseau sentinelles, plus de 50% des médecins généralistes en France en prescrivaient et 42% des médecins généralistes en 2006 au Royaume-Uni). Cela doit sensibiliser à l'utilisation de cette classe d'antibiotiques. (1, 2, 5, 11).

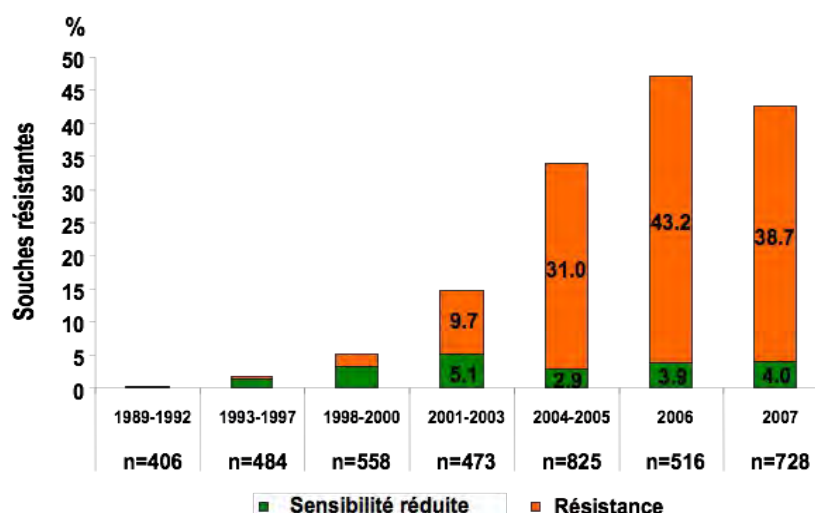


Tableau 7 (pourcentage de souches résistantes aux fluoroquinolones).

III. Syphilis

- La majorité des syphilis qui est diagnostiquées concernent surtout la communauté des hommes homosexuels (86% des cas en 2013). Dans la communauté hétérosexuelle, ce sont principalement les hommes qui sont diagnostiqués, les femmes représentant 4% des cas en 2013. (Cf tableau 8). Selon une enquête de l'InVS en 2012, le nombre de cas de syphilis était compris entre 10 000 et 20 000. (1)

- Dans les années 1980-90, la syphilis était devenue une maladie rarissime en France. À partir de 1999-2000, le nombre de cas a augmenté. Cette augmentation a débuté en région parisienne où elle s'est poursuivie jusqu'en 2002 (multiplication par 10 du nombre de cas). Une stabilisation, voire une légère diminution du nombre de cas, a ensuite été observée en 2003-2004. Hors région Parisienne, l'augmentation du nombre de cas a été mesurée à partir de 2001 et s'est poursuivie jusqu'en 2004 (multiplication par 7). L'évolution plus récente est mal connue. Les premières données disponibles à l'InVS pour 2005-2006, et méritant d'être consolidées, ne semblent pas confirmer la diminution initiée en 2004 à Paris. Le nombre de cas survenus en France en 2004 est estimé entre 2 600 et 5 200 selon les hypothèses (12).

- Ce sont l'ensemble des régions métropolitaines qui sont concernées par l'augmentation des cas de syphilis. La région Ile de France est plutôt sujette à une stagnation du nombre de cas. Des cas ont commencé à être déclarés dans les DOM, notamment en Martinique et à La Réunion, depuis 2007. (Cf tableau 9). Les structures principalement impliquées dans les cas de découvertes de syphilis sont les Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), avec 70% des cas dépistés environ (jusqu'à 80% en Ile de France), viennent ensuite les consultations hospitalières avec 25% des cas dépistés. La médecine de ville concerne moins de 5% des cas dépistés. Cf tableau 10. (1, 5, 11)

Évolution du nombre de cas de syphilis récente selon l'orientation sexuelle, réseau RésIST, France, 2000-2014

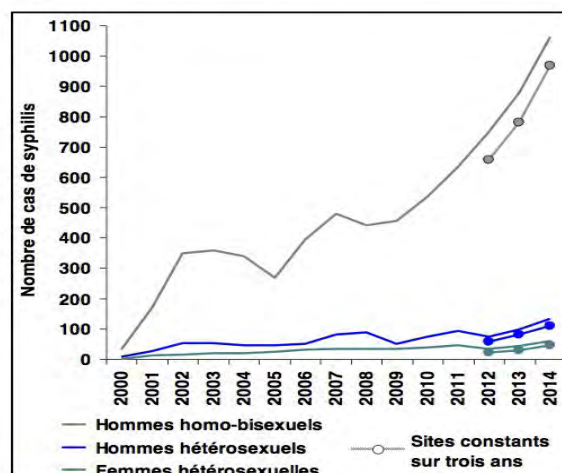


Tableau 8- répartition femmes et hommes homo / hétérosexuels.

Évolution du nombre de cas de syphilis récente selon la région, réseau RésIST, France, 2000-2014

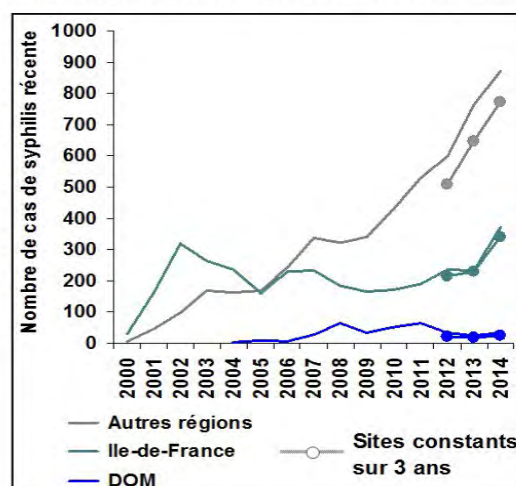


Tableau 9 – répartition des cas entre Ile-de-France, autres régions et DOM

Évolution des lieux de consultation des patients avec syphilis récente, réseau RésiST, France, 2000-2014

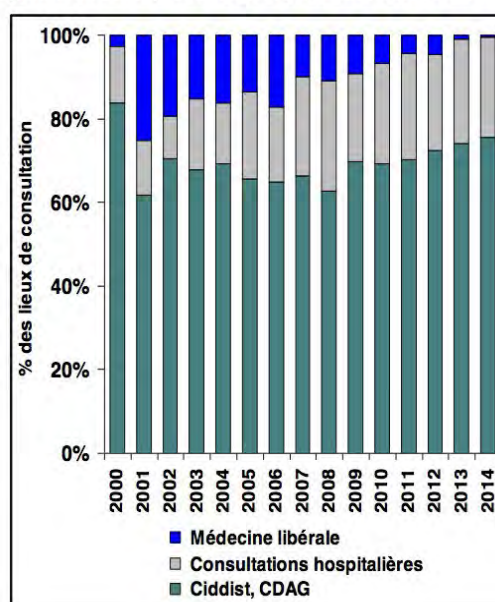


Tableau 10 – Répartition des lieux de dépistage de syphilis.

6. Prévention / dépistages des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) :

I. Prévention

- Il est impossible d'aborder le sujet des IST sans parler de prévention, notamment dans le cadre des soins primaires. En effet, les informations données à plusieurs reprises aux patients lors de la consultation, le fait d'arriver à pouvoir parler ouvertement de sexualité avec eux et créer un climat de confiance entre le médecin généraliste et le patient constituent les éléments primordiaux et essentiels dans la prévention, la prise en charge et le diagnostic des IST. Il s'agit d'un sujet souvent tabou, difficile à aborder pour le patient.

- L'objectif est de promouvoir une activité sexuelle responsable afin de diminuer le risque de développer et/ou transmettre une IST. Pour cela, les praticiens se doivent d'avoir une approche positive et une écoute non culpabilisante qui respectent la confidentialité sans jugement. Chaque patient doit avoir une approche individuelle où les possibilités de changement de comportement doivent être considérées avec tact, adaptées au niveau de prise de risque d'IST et en fonction de la situation du

patient. Cela nécessite une aptitude particulière à l'écoute, la connaissance de techniques de communication (dont l'entretien de motivation) et le respect de certains principes. Il existe des formations spécialisées pouvant être utiles au praticien. L'utilisation d'un langage adaptée est indispensable (13, 14).

- Lorsque on parle de prévention à propos des IST, il s'agit de prévention primaire (visant à diminuer l'incidence de la maladie), secondaire (éviter les récurrences) et tertiaire (éviter les complications) (14).

- Une étude fut menée aux États-Unis à type de méta-analyse. Celle-ci a montré que des consultations en « counselling » sur les IST avaient des conséquences sur l'incidence de celles-ci en les diminuant de 2,6% à 11,1% chez les adultes à risques de contracter des IST (15). Ce type de consultation serait d'une part, majoritairement effectué en centre de dépistage et difficilement réalisable en cabinet de médecine générale et d'autre part, il serait difficilement extrapolable en Europe où le système de soins et les modes de fonctionnement culturelle sont différents (15).

- Dans tous les cas, nous devons savoir repérer les comportements à risque tels que (13, 14) :

- le multi-partenariat sexuel;

- les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ;

- les rapports sexuels dans des situations de consommation abusive d'alcool ou de substances psycho-actives;

- les ruptures sentimentales ;

- la précarité, les migrants, l'éloignement familial ;

- la dépression, les accès maniaques ;

- les sévices sexuels.

- Dans les pays industrialisés, il existe d'autres facteurs à considérer en plus qui sont reconnues à risques d'IST (14) :

- la précocité du 1er rapport sexuel et les 2 premières décennies de la vie sexuelle ;
- le sexe féminin ;
- les antécédents d'IST ;
- l'infection par le VIH.

- Dans le cadre d'une IST découverte, il faut inciter le patient pour qu'il prévienne son/sa partenaire afin qu'il/qu'elle soit également traité et ceci dans un but de prévention secondaire. Après avoir établi un diagnostic d'IST chez un patient, il est important de rappeler les mesures de prévention à avoir comme l'utilisation systématique et adéquate du préservatif. Il faut essayer d'inciter le patient d'avoir moins de partenaires sexuels lors de multi partenariat tout en respectant les choix du patient. Éviter les rapports sexuels lors de la découverte d'une IST ou bien d'utiliser le préservatif est le conseil le plus fondamental dans un objectif de prévention secondaire. (13, 16).

II. Dépistage

-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 la 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. On proposera dès lors un dépistage lorsque (17) :

- il y aura suspicion d'IST ou d'infection par le VIH ;
- il y aura un diagnostic d'IST ou d'infection par le VIH chez le partenaire ;
- il y aura une prise de risque (rapports sexuels non protégés) avec :
 - une personne ayant une IST documentée ;
 - une personne HSH ou transgenre ;

- un multi-partenariat sexuel ;
- une personne qui utilise des substances psycho-actives ;
- un(e) partenaire de passage ;
- une personne prostituée ;
- un(e) partenaire migrant ;
- un partenaire ayant des rapports non protégés avec d'autres partenaires.

-Les IST les plus demandées en pratique courante lors du dépistage sont le VIH, le VHB, le VHC, la syphilis et les urétrites par chlamydiae et gonocoque (17).

7. Clinique-diagnostic et paraclinique :

Généralités :

Les IST se manifestent la plupart du temps par des écoulements génitaux lorsque elles sont symptomatiques (pour les gonococcies et les Chlamydioses). Chez l'homme, cela se définit par une urétrite (écoulements, brûlures) et chez la femme par des leucorrhées anormales, malodorantes et un prurit intense dans le cas d'une infection par chlamydiae ou par gonocoque. Dans le cas des tréponèmes (syphilis), la clinique sera dominée par la présence d'ulcération au niveau des organes génitaux externes (OGE).

Leur diagnostic est évoqué sur une clinique évocatrice et le contexte à risque que l'on retrouve lors de l'interrogatoire. La confirmation du diagnostic sera biologique / bactériologique (6, 14).

I. Chlamydia Trachomatis :

- Bactérie à transmission strictement interhumaine et relativement répandue dans le monde. Il en existe 2 biovars et 18 sérovars. Elles ont un tropisme préférentielle pour les cellules épithéliales des tissus génitaux et oculaires (18, 19).
- Dans les pays développées, le chlamydia est responsable la plupart du temps d'urétrites/cervicites avec la présence d'écoulements anormaux (urétral chez l'homme notamment lors de la pression de la verge plutôt le matin et de leucorrhées malodorantes chez la femme). Il s'agit du pathogène le plus souvent incriminés dans

les IST non gonococciques (30 à 50 % des cas d'urétrites et de salpingites) (19). Par ailleurs, il y a une grande majorité de cas qui sont asymptomatiques (30 à 80% de partenaires d'hommes sont infectés). La symptomatologie est moins prononcée pour les urétrites à chlamydiae.

- Le principal risque de passer à côté d'une IST à chlamydia chez la femme est le risque de stérilité tubaire (75 % des cas due à chlamydia) et l'évolution vers le syndrome de Fitz-Hugh-Curtis (péri-hépatite) avec notamment le risque de salpingite (50 % des cas de salpingite chez la femme jeune due à chlamydia) (20, 21). Chez l'homme l'évolution n'est pas à risque d'infertilité mais responsable d'urétrites chroniques ou de sténose urétrales.

- Le diagnostic de chlamydiae sera évoqué et suspecté par l'interrogatoire et la clinique mais la confirmation sera faite par PCR sur les urines du premiers jet urinaires chez l'homme (examen de référence) et sur un écouvillonnage vaginal qui sera auto-prélevé chez la femme (examen de référence) (19, 22). Les sérologies ne sont utilisées que dans le cadre d'infections profondes (péri-hépatites, salpingites) car elles sont souvent négatives dans le cas des urétrites et cervicites non compliquées.

- Les co-infections entre le chlamydia et le gonocoque sont fréquentes, d'où l'intérêt de faire une recherche commune des 2 agents infectieux (10, 18).

II. Neisseria gonorrhoeae :

- Il s'agit d'un bacille gram négatif. C'est un agent infectieux qui est actuellement en recrudescence avec une augmentation des cas depuis le début des années 2000 (1, 5) et concerne notamment la classe des hommes dont le sex-ratio est de 10 hommes atteints pour 1 seule femme atteinte. Parmi les hommes, sont touchés préférentiellement les homosexuels et les bisexuels (5, 11). Il faut également savoir que la manifestation de symptômes ne sera pas équivalente en fonction des sexes. Les femmes sont en effet asymptomatiques dans environ 70 % des cas (2, 23)

- Chez l'homme, il existe plusieurs manifestations cliniques. La plus typique est l'urétrite antérieure aiguë qui s'accompagne de brûlures mictionnelles (qualifiées de « chaude pisse ») et la présence d'un écoulement purulent (image 4) plus fréquent et abondant que dans les cas de chlamydioses. Elle peut évoluer ou être d'emblée en prostatite aiguë (23, 24) avec des douleurs pelviennes, des signes fonctionnels urinaires marquées et un syndrome infectieux (fièvre et frissons). Un tableau d'orchi-épididymite est possible par ailleurs.



(Image 4), écoulement urétral gonococcique.

- Chez la femme, il faut être attentif aux gonococcies dans un contexte d'IST car elles sont très souvent asymptomatiques. La cervicite est la forme symptomatique la plus fréquente. Lors d'un examen au spéculum, on observe un col inflammatoire avec écoulement de pus par l'orifice cervical. Des leucorrhées sanglantes et malodorantes s'y associent souvent. Une urétrite avec des signes fonctionnels urinaires peut être associée. L'évolution d'une gonococcie passée inaperçue et non traitée est le risque de salpingite aiguë qui peut aboutir à des obstructions tubaires post-inflammatoires ou de stérilité secondaire (23, 24).

- Dans les deux sexes, il est possible d'avoir des localisations périnéales extra-génitales qui sont anales et oro-pharyngées. Cela se traduit par des ano-rectites qui sont très souvent asymptomatiques (environ 60-70% des cas), (23) et constituent souvent du simple portage au niveau oro-pharyngé (90 % des cas).

- Le diagnostic sera biologique (bactériologique). Les prélèvements se font sur les écoulements purulents urétraux ou par écouvillonnage endo-urétral si il y a absence d'écoulement dans les deux sexes. Chez la femme, le prélèvement se fera sur les sécrétions cervicales. Au laboratoire, il peut être pratiqué un examen direct par coloration de Gram mais qui est pertinent seulement chez l'homme. Dans tous les cas, une mise en culture est systématique pour la recherche de gonococcie et pour l'établissement d'un antibiogramme car c'est un agent infectieux qui présente une évolution rapide de ses profils de résistances aux antibiotiques. *Neisseria Gonorrhoeae* a été qualifié de troisième menace urgente anti-microbienne (25). Il est nécessaire d'effectuer les prélèvements avant la prise d'une antibiothérapie probabiliste.

- Les co-infections entre le chlamydia et le gonocoque sont fréquentes, d'où l'intérêt de faire une recherche commune des 2 agents infectieux (10, 24).

III. Tréponéma pallidum :

- La syphilis est une IST qui connaît une augmentation de son incidence depuis les années 2000 notamment chez les homosexuels masculins (12, 26)

- C'est une maladie à transmission vénérienne et strictement humaine. La contamination se fait par contact direct dans la grande majorité des cas (12, 26). Son évolution se fait de manière chronique avec des phases qui sont symptomatiques (syphilis primaire, secondaire, tertiaire et neurosyphilis) avec des intervalles asymptomatiques entre ses phases.

a) Syphilis primaire :

- Elle se manifeste dans la quasi-totalité des cas par un chancre. La phase d'incubation avant l'apparition de ce chancre est environ de 3 semaines (26, 27). Le chancre syphilitique est classiquement une ulcération souvent unique, indurée à fond propre, indolore et bien circonscrite (les limites sont nettes) accompagnée d'adénopathies multiples périphériques qui sont indolores, fermes et non inflammatoires. Une adénopathie prédomine souvent sur les autres que l'on qualifie de « préfet de l'aine ».

- Sans traitement, le chancre cicatrise spontanément au bout d'environ 3 à 5 semaines mais l'induration cutanée et l'adénopathie peuvent persister et co-exister avec les signes de syphilis secondaire. Toutefois, il existe des formes atypiques du chancre syphilitique, d'où le fait qu'il faille suspecter systématiquement une syphilis devant une ulcération génitale.
- Le siège de l'ulcération peut également être différent selon les pratiques sexuelles du patient (rapports oro-génitales, anales...). (image 5)



(image 5), chancre amygdalien.

- **Chez l'homme :** Le chancre peut se situer au niveau du prépuce, du sillon balano-préputial ou du méat (avec l'association d'écoulement urétral) (cf image 6 et 7).



image 6



Image 7

- **Chez la femme :** La localisation est plus fréquemment vulvaire au niveau soit des grandes ou des petites lèvres. Il peut également siéger au niveau du col, d'où l'intérêt d'un examen au spéculum dans un contexte à risque d'IST. (image 8)



(image 8), chancre syphilitique vulvaire.

b) Syphilis secondaire :

- Elle apparaît en général dans les 6 semaines après l'apparition du chancre si celui-ci n'est pas traité et constitue une phase de dissémination de la bactérie dans l'organisme. Elle se manifeste essentiellement par une éruption cutanée ayant des aspects très variées, à tel point que l'on qualifie la syphilis de « grande simulatrice ».

- On peut avoir une éruption précoce roséoliforme (1ère éruption) faite de macules rosées à bords réguliers, non prurigineuses qui prédominent sur le tronc avec des espaces de peau saines qui persistent quelques semaines (image 9). Vient ensuite une 2nd éruption dite tardive avec ce que l'on nomme des « syphilides », constituées par des papules, érythémateuses, sombres, indurées qui prédominent également au niveau du tronc (image 10). Parfois, nous retrouvons une localisation associées aux plantes des pieds et paumes des mains.



(image 9)-éruption roséoliforme.



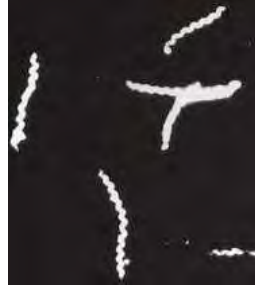
(image 10)-Syphilides

- Les syphilis tertiaire et la neurosyphilis ne sont pas développées car extrêmement rares dans le cadre de la médecine générale, car elle n'est quasiment plus observée (25).

Diagnostic :

- La suspicion du diagnostic est clinique mais la confirmation se fera à l'aide d'examen para clinique.

- Il peut être direct par la mise en évidence de bactéries spiralées au microscope à fond noir sur des prélèvements de sérosité faits au niveau des chancres ou de plaques cutanées. (image 11)



(image 11) spirochètes au microscope à fond noir.

- Il peut être aussi sérologique. Pour cela, nous utilisons des tests tréponémiques qui font appel au dosage qualitatif du Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA), à l'utilisation de la réaction d'immunofluorescence indirecte appelée Fluorescent Treponemal Assay (FTA) ainsi qu'à l'utilisation de tests non tréponémiques qui emploient le dosage qualitatif et quantitatif du Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) (26, 28). Dans le cas d'une syphilis primaire, les sérologies se positivent au bout de plusieurs jours avec une cinétique différente. D'abord le FTA qui réagit très vite au début des syphilis primaire puis la séroconversion du TPHA aux alentours de J7-J10 et ensuite celle du VDRL aux alentours de J10.

-Il peut arriver que lorsque l'on dose les sérologies trop précocement dans la syphilis primaire, nous puissions avoir un TPHA et VDRL négatifs. Dans le cas de la syphilis secondaire, toutes les sérologies seront positives. (cf tableau 10)

Tests	Interprétation
VDRL négatif et TPHA négatif	Absence de tréponématose
	Tréponématose très récente (incubation, 5 à 15 premiers jours après le chancre)
	Tréponématose guérie (traitée précocément, rare)
VDRL positif et TPHA positif	Tréponématose traitée ou non, guérie ou non
VDRL positif et TPHA négatif	Faux positif (infections bactériennes, virales, parasitaires ; maladies autoimmunes, grossesse....)
VDRL négatif et TPHA positif	Tréponématose guérie
	Tréponématose très précoce (1ers jours du chancre)
	Syphilis tertiaire très ancienne (rare)

Tableau 10-interprétation des sérologies syphilitiques.

8- Traitement et prise en charge :

Une publication est parue en mars 2016 par la Société Française de Dermatologie sur les recommandations des antibiothérapies probabilistes à mettre en place. Les schémas qui sont proposées changent peu.

I. Chlamydiae Trachomatis :

- Peu de changements sont notés concernant l'antibiothérapie probabiliste des chlamydioses. En 1ère intention, il est recommandé d'utiliser de la doxycycline 100 mg 2/J pendant 7 jours per os ou bien de l'azithromycine 1g per os en prise unique. Selon une méta-analyse faite sur 12 essais cliniques, la comparaison d'efficacité entre ces 2 traitements serait de 97% pour l'azithromycine et de 98% pour la doxycycline (18, 30, 31). Il est rapporté que l'avantage du traitement per os en dose unique d'azithromycine est dû à une meilleure observance par rapport à la doxycycline et que la mauvaise observance du traitement par doxycycline est responsable d'échec thérapeutique.
- En 2ème intention, en cas d'échec thérapeutique, on peut proposer l'erythromycine 500 mg 4/J ou l'ofloxacine 200 mg 2/J pendant 7 jours pour les 2 molécules.
- Comme pour le cas des gonocoques, les co-infections entre ces 2 agents pathogènes restent fréquentes. Dans la littérature, il n'est pas recommandé d'associer par contre systématiquement un traitement anti-gonococcique dans le cadre du traitement des chlamydioses.

=> Pour ces 2 agents infectieux, il est recommandé de s'assurer de la guérison clinique environ à J7 de la fin du traitement afin de communiquer les résultats des examens qui ont été effectués lors de la première consultation (sérologies des IST, bactériologie avec antibiogramme). Il est très important de revoir avec le patient les mesures de prévention des IST en insistant sur la protection des rapports sexuels (il est également recommandé l'abstinence sexuelle durant la période de traitement ou alors de rapports protégés le cas échéant). En cas de suspicion d'échec thérapeutique (persistance des symptômes), il faut à nouveau effectuer un prélèvement à visée bactériologique (32).

II. Neisseria Gonorrhoeae :

- Le traitement de référence reste la ceftriaxone IM 500 mg en dose unique en 1ère intention.
- En cas d'intolérance / d'allergie aux bêta-lactamines, il est proposé l'utilisation de macrolides type azithromycine à fortes doses à 2g. L'alternative de l'utilisation de fluoroquinolones type ciprofloxacine en dose unique à 500 mg per os est également possible mais, dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser cette catégorie de molécule avec l'appui d'un résultat bactériologique associé à un antibiogramme, à cause de la fréquence des résistances à ces molécules (29). A noter, la proposition en alternative de l'utilisation de gentamicine en dose unique de 240 mg IM qui présenterait une diffusion moins efficace au niveau pharyngée (25, 29, 30). Les alternatives ont une efficacité moindre. On associe systématiquement une antibiothérapie dirigée contre les infections anti-chlamydiae (24, 29, 30).
- Dans le cadre de l'existence de co-infection fréquente (15-40% des cas de gonococcie) (24) entre le gonocoque et le chlamydia, il est prouvé l'intérêt d'associer un traitement contre le chlamydia avec une prise unique de 1g per os d'azithromycine ou 200mg de doxycycline par jour pendant 7 jours (30).

III. Treponema Pallidum :

- Le traitement de référence est encore l'injection en intra-musculaire (IM) d'une dose de 2,4 MUI ou bien de 2 injections de 1,2 MUI de benzathine-benzylpénicilline qui est une pénicilline retard. Pour être tréponémécide, il faut que le taux de pénicilline sérique soit au moins un taux de 0,018 mg/l dans le sang (26, 33) et ceci durant une période minimale de 10 jours. A noter qu'au vu du risque non négligeable de réactions allergiques aux pénicillines, il est également recommandé de garder en surveillance pendant 30 minutes au cabinet le patient. Il faut également prévenir le patient de la possible réaction d'Herxheimer qui se manifeste généralement par une éruption cutanée érythémateuse avec de la fièvre et ne constitue pas une réaction allergique. Elle est traitée par du paracétamol.
- En cas d'allergies aux pénicillines / bêta-lactamines, l'alternative thérapeutique est l'utilisation de doxycycline 100 mg 2 fois par jour per os durant une période de 14 jours. Le Center Disease Control (CDC) aux USA indique la possibilité dans les alternatives à l'utilisation de l'azithromycine à une prise unique de 2g per os sur les recommandations 2015 (34).
- Treponema pallidum est un agent infectieux qui n'est pas cultivable d'où l'impossibilité de faire un antibiogramme associé aux prélèvements.
- La surveillance de l'efficacité du traitement se fera essentiellement par la surveillance clinique et sérologique. Le chancre clinique doit disparaître assez rapidement au bout de quelques jours (cela peut prendre parfois jusqu'à 15 jours). La surveillance sérologique fait appel au dosage quantitatif du VDRL qui doit diminuer progressivement. Il sera dosé à 3, 6, 12 et 24 mois. En règle, le titre de VDRL doit être divisé par 4 entre 3 et 6 mois pour devenir négatif vers 1 an (dans le cadre des Syphilis primaire) et vers 2 ans (pour les syphilis secondaire). Il est assez fréquent que le titre de VDRL ne se négative jamais sans pour autant attester d'un échec thérapeutique. (26, 33)

9- Profil de résistance émergent :

Devant l'évolution épidémiologique changeante des IST montrant une recrudescence des cas depuis une quinzaine d'années, certaines études se sont intéressées aux profils de résistances qui se sont développés chez les agents infectieux responsables de ces pathologies. Devant ces résistances émergentes, il est intéressant de savoir quelles sont 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 car pauci-symptomatiques.

I. Chlamydiae Trachomatis :

- Pour Chlamydiae Trachomatis, cet agent infectieux ne pose pas vraiment de problème de résistances émergentes. Il aurait été rapporté dans la littérature de rares cas d'échecs thérapeutiques à l'azithromycine dû à des résistances (31). Une étude récente parle de plusieurs mutations isolées sur la portion 23S de l'ARN ribosomal qui confèrent une résistance aux macrolides à Chlamydiae Trachomatis. La première mise en évidence d'une de ces mutations remonte à 2004 (40). D'autres mécanismes pourraient être également impliqués dans cette résistance aux macrolides, mais pour l'instant cela est encore au stade de recherche.
- Le traitement de référence reste l'azithromycine 1g per os en prise unique ou bien la doxycycline 100 mg deux fois par jours pendant 7 jours. Les 2 traitements ont une efficacité comparable et la non-infériorité de l'un par rapport à l'autre n'a pas été montrée. (31, 32). L'avantage de l'azithromycine étant une meilleure observance car en prise unique par rapport à la doxycycline mais elle présente un coût supérieur. Les échecs thérapeutiques avec la doxycycline constatées dans la littérature seraient imputées à une mauvaise observance du traitement et donc à une persistance de l'infection. Il s'agit d'une pathologie dont l'incidence est élevée chez les hétérosexuels et homosexuels (36).

II. Neisseria Gonorrhoeae :

- Depuis plusieurs années, les médecins sont sensibilisés à l'augmentation de la résistance croissante de *Neisseria Gonorrhoeae* aux fluoroquinolones (9,7% en 2001/2003 et 31% en 2004/2005) (30) avec des actualisations et mises au point des schémas probabilistes des antibiothérapies. Ainsi, l'utilisation de la ciprofloxacine a été diminuée car elle n'est plus recommandée en 1ère intention mais encore largement utilisée par beaucoup de médecins. (2, 30). Pour l'instant, le niveau de résistance aux fluoroquinolones reste à peu près stable (43,2% en 2006 et 39% en 2007) (30).

- Actuellement, *Neisseria Gonorrhoeae* est vraisemblablement l'agent infectieux dont la surveillance doit être la plus rigoureuse dans les IST. En 2013, le Center of Disease Control (CDC) aux États-Unis a qualifié *Neisseria Gonorrhoeae* de 3ème menace bactérienne (25). En effet, en plus des émergences de résistances aux traitements par fluoroquinolones, il commence à y avoir de plus en plus de profils de résistance aux céphalosporines qui constitue pourtant la catégorie d'antibiotiques de référence dans le traitement des gonococcies. Il est signalé dans plusieurs pays une augmentation des souches de gonocoques résistantes à ce type de molécule.

- Comme nous venons de le voir, le traitement probabiliste de la gonococcie fait appel aux céphalosporines avec plusieurs propositions de traitement minute. Certaines études au Canada et aux USA montrent l'existence d'échecs de traitement minute par certaines céphalosporines notamment per os comme la céfixime à des doses standard de 400 mg ou plus rarement à des doses plus fortes de 800 mg (35, 36). De plus, il a déjà été rapporté des cas de résistances à la céfixime auparavant au Japon, en Grèce et en Inde (30). Il avait déjà été mentionné la faible efficacité de la céfixime dans les gonococcies de localisations laryngées. (16, 24)

- Il commence également à être signalé des diminutions de sensibilité à la ceftriaxone (Grèce, Portugal) voire des souches résistantes (25, 29, 37). Ces profils de résistances seraient plus fréquemment rencontrés chez les hommes symptomatiques et homosexuels (35, 38). Les dernières recommandations publiées tiennent compte de ces résistances émergentes. Elles mettent en avant le fait de ne plus utiliser de céphalosporines orales dans le traitement des gonococcies.

- Depuis 2012, les recommandations des USA proposent de traiter le gonocoque avec une bi-thérapie par ceftriaxone 250 mg IM + azithromycine 1g per os / doxycycline 100 mg 2 fois par jour pendant 7 jour (25, 39). Outre-Atlantique la piste de la bi-thérapie est poursuivie pour lutter contre l'émergence de résistance. Une étude récente de février 2016 rapporte la très bonne efficacité du traitement des gonococcies par bi-thérapie avec un macrolide (azithromycine) 2g per os en prise unique associé à soit une prise unique de Gentamicine 240 mg intramusculaire, soit une prise unique de Gemifloxacin 320 mg per os mais avec des effets indésirables digestifs assez présents. L'étude ne fait pas de comparaison par rapport au traitement de référence par ceftriaxone mais est envisagée comme intéressante dans le cadre d'alternatives thérapeutiques pour les échecs thérapeutiques en 1ère intention par la ceftriaxone (25).

- Une autre action pour lutter contre l'émergence de souches résistantes est d'avoir une action de dépistage afin d'identifier les porteurs asymptomatiques qui transmettent la pathologie et d'établir une surveillance de ceux-ci. Il est alors nécessaire d'identifier les facteurs de risques des personnes susceptibles d'être à risque de gonococcie asymptomatique et leur proposer un dépistage régulier. En effet, en les dépistant, nous évitons une propagation de cet agent infectieux à d'autres patients qui développeraient une gonococcie qu'il faudra également traiter. En agissant sur l'incidence des gonococcies, en les diminuant, nous diminuons alors l'utilisation d'antibiotiques.

III. Treponema Pallidum :

- Pour la syphilis, les traitements de référence en France font appel aux pénicillines (Benzathine-Pénicilline) ou aux cyclines (doxycycline). Aux USA, il existe des alternatives qui font appel à l'utilisation de macrolides, céphalosporines et tétracyclines (34). Dans la littérature, il serait rapporté qu'une dose unique de 2g d'azithromycine ou bien 2 prises per os de 1g d'azithromycine à 1 semaine d'intervalle serait aussi efficace qu'une injection intra-musculaire de 2,4 MUI de Benzathine-Pénicilline qui représente le « gold-standard » (41, 42). Les macrolides peuvent être utilisés en alternative si l'on ne peut pas utiliser de pénicilline (34).

- Pourtant depuis quelques années, il est fait mention dans la littérature de l'existence de plusieurs mutations du génome de la syphilis qui lui donnerait une résistance acquise aux macrolides et mettraient ces molécules en échecs thérapeutiques. Ces mutations ont été mises en évidence sur tous les continents (USA, Canada, Irlande, Grande-Bretagne, Chine, Taiwan, Afrique du Sud, Australie) (43). Il s'agit des mutations 2059G et 2058G qui concernent la partie 23S de l'ARN ribosomal. Cette mutation seraient plus présentes dans la communauté des hommes homosexuels (44, 45).

10- Discussion :

Nous avons vu que les IST ont une épidémiologie en recrudescence depuis les années 2000. Après avoir fait un rappel sur la clinique, la paraclinique, les traitements recommandés, la prise en charge et les mesures de prévention qui suivent la découverte d'une IST, nous avons fait un point sur les profils de résistances connus ou actuellement à l'étude au travers de plusieurs articles issus de la littérature scientifique. Nous avons pu voir que, hormis dans le cas des Chlamydioses à *Chlamydia Trachomatis*, les gonococcies et les syphilis ont un profil évolutif par rapport aux antibiotiques utilisés.

Effectivement dans le cas des gonococcies, l'utilisation des céphalosporines est toujours recommandée en 1er intention d'antibiothérapies probabilistes mais uniquement sous formes injectables (ceftriaxone) car il y a déjà des profils de résistances à la céfixime. Dans la mesure du possible, il faut éviter la prescription de fluoroquinolones en probabiliste et se servir de ces molécules uniquement avec l'appui d'un antibiogramme. Il n'est pas impossible que dans plusieurs années, nous devrions changer de traitement probabiliste devant l'émergence de résistances même à la ceftriaxone. Une des pistes alternatives envisagée serait l'utilisation de bi-thérapies afin d'augmenter l'efficacité sur ces agents infectieux et de diminuer également l'apparition de résistances.

Pour la syphilis, même si les profils de résistances sont moins fréquents, et selon les données scientifiques actuelles, l'utilisation des macrolides est possible. Il semblerait qu'il commence à y avoir des résistances émergentes (44, 45) dans certaines régions du globe qui devraient conduire à réduire leurs utilisations en alternatives (d'ailleurs elles ne sont pas indiquées dans les dernières recommandations de Dermatologie 2016 même en alternative). La benzathine-pénicilline en intra-musculaire reste la référence et il n'est pas

fait mention de profil de résistance actuel.

En pratique clinique, devant toute suspicion d'IST bactérienne que l'on établirait lors de l'interrogatoire d'un patient (par une conduite à risque, par la manifestation d'écoulements génitaux ou de brûlures urétrales, par une symptomatologie présente ou non au moment de la consultation mais rapportée par le patient, notamment par la présence d'un écoulement urétral), la réalisation d'un prélèvement est impératif avant la mise en place de tout traitement antibiotique à visée probabiliste et ceci dans le but de pouvoir identifier l'agent infectieux en cause et d'adapter ou non à postériori l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme (10). Cela est très important surtout dans le cas du gonocoque qui est un agent infectieux avec un profil évolutif antibactérien pouvant aboutir à une impasse thérapeutique.

Ce travail de recherche présente l'intérêt d'étudier les profils de résistances émergents des bactéries responsables des IST les plus fréquemment rencontrées ainsi que d'alerter sur les antibiothérapies à ne pas mettre en place en probabiliste à cause des risques d'échecs thérapeutiques par inefficacité de la molécule due à des résistances. Par ailleurs, nous avons vu aussi les propositions thérapeutiques qu'emploient d'autres pays dans le domaine du probabiliste, avec des molécules qui là aussi commencent à avoir des résistances qui se créent et donc d'être en échec thérapeutique. Cela nous a donc permis de voir

Il y a des biais à relever dans ce travail de recherche. Il s'agit d'une revue non systématique de la littérature effectuée par un seul lecteur. Cela nous expose au risque de ne pas avoir lu tous les articles se rapportant au domaine des résistances bactériennes dans le cadre des IST.

D'autres parts, nos critères de sélection des articles ne comprenaient pas les co-infections avec les IST virales notamment avec le VIH dont l'incidence est assez élevée dans les cas de syphilis surtout dans la communauté homosexuelle. Lorsque nous abordons les co-infections entre le VIH et les IST, l'épidémiologie est aussi modifiée par rapport aux patients non porteurs d'infection à VIH (sur le plan de la population surtout) car elle concerne plus la communauté homosexuelle. Il pourrait également exister d'autres profils de résistances bactériennes émergentes qui n'ont pas été traitées dans ce travail de recherche dans le cadre des co-infections à VIH et IST.

11- En pratique courante :

En pratique courante, devant une suspicion d'IST, le praticien se doit :

- d'établir un interrogatoire complet du patient afin d'établir l'origine de la contamination, sa durée d'incubation et de sensibiliser le patient à ce que le / les partenaires soient vus par un professionnel de santé afin d'éviter la propagation des cas. (Faire décrire la symptomatologie au patient.)
- faire un examen clinique rigoureux, notamment cutané à la recherche de chancre ou d'autres éruptions ainsi qu'un examen au niveau oro-pharyngée. L'examen comprendra également une inspection des organes génitaux pour voir la présence ou non d'écoulements urétraux, la recherche d'adénopathies périphériques, la prise des constantes et la recherche d'une complication sur le plan systémique.
- faire impérativement un prélèvement à visée bactériologique AVANT la mise en place d'une antibiothérapie quel qu'elle soit (écouvillon urétral, recueil des urines fraîches du matin, prélèvement vaginal).
- mettre en place une antibiothérapie probabiliste en se basant sur les dernières recommandations publiées (elles sont parues en février 2016). **Surtout éviter de mettre des antibiothérapies non recommandées qui sont susceptibles d'être en échec thérapeutique ou avec des profils de résistances très fréquentes (macrolides pour la syphilis, céfixime et fluoroquinolones pour la gonococcie).**
- convoquer à nouveau le patient à 7 jours après le début du traitement afin de vérifier l'efficacité du traitement probabiliste sur le plan clinique mis en place, donner les résultats aux patients et bien identifier l'agent infectieux avec son antibiogramme. Refaire le point sur l'éducation sexuelle du patient en reprenant l'importance de l'utilisation du préservatifs, même pour les rapports oro-pharyngées.
- proposer de manière systématique un dépistage des IST au patient ainsi qu'à (qu'aux) l'autre(s) partenaire(s) sexuel(s) lors de la première ou deuxième consultation. Ce dépistage doit comprendre au minimum une sérologie syphilitique par TPHA-VDRL, une sérologie VIH, et VHB (14). Souvent, on effectue une sérologie VHC associée.

12- Conclusion :

Les IST sont des infections 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. Avec ces menaces de résistances, il faut être particulièrement vigilant sur les antibiothérapies à utiliser en suivant bien les recommandations et en évitant l'utilisation de classe de molécules dont les résistances répertoriées sont en augmentation. Elles doivent être utilisées dans la mesure du possible uniquement en cas d'échec du traitement probabiliste de référence en utilisant un antibiogramme établi lors d'un prélèvement fait avant l'antibiothérapie mise en place. Il est également indiqué de ne pas utiliser des molécules qui n'ont pas montré d'efficacité particulière dans l'IST en cause et encore moins testées.

Avant tout, 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. En diminuant l'incidence des IST, on diminue par conséquent la prescription d'antibiotiques. 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. Les campagnes de préventions publicitaires diffusées auprès du public en sont un exemple.

Notre étude montre une émergence persistante et évolutive des résistances de certains agents infectieux (surtout le gonocoque) à certaines catégories de molécules. Ces émergences font craindre l'apparition d'impasses thérapeutiques dans l'avenir. En outre, une prescription raisonnée est indispensable dans le cadre des soins primaires car confrontées à une incidence en augmentation ainsi qu'à l'emploi de traitement probabiliste.

Il serait intéressant de faire dans le prolongement de ce travail, une étude descriptive sur la pratique des praticiens libéraux en soins primaires concernant la prise en charge des IST en France. Il serait également intéressant d'effectuer une revue systématique de la littérature dans le domaine des résistances bactériennes des IST en prenant compte également les co-infections VIH et IST.

Bibliographie :

- (1) S2_M_Epidemiologie_des_IST_France_et_Europe_F_LOT.pdf, D.VIRIOT, N.FOURNET, N.NDEIKOUNDAM, F.LOT. Institut de veille sanitaire, département des maladies infectieuses.
- (2) Wetten, Sally, Hamish Mohammed, Mandy Yung, Catherine H. Mercer, Jackie A. Cassell, and Gwenda Hughes. 2015. "Diagnosis and Treatment of Chlamydia and Gonorrhoea in General Practice in England 2000-2011: A Population-Based Study Using Data from the UK Clinical Practice Research Datalink." *BMJ Open* 5 (5): e007776. doi:10.1136/bmjopen-2015-007776.
- (3) E.PILLY 2014, Antibiothérapie : Principes généraux, pages 28.
- (4) http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B6-ATB_et_resistance.pdf
- (5) Actualites_IST-prevention0409-Gallay.ppt. A. GALLAY, Département des maladies infectieuses, unité VIH/IST/Hépatites B et C. Actualité épidémiologique des infections sexuellement transmissibles en France.
- (6) E.PILLY 2014, conduite à tenir devant un écoulement génital, pages 135 .
- (7) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST>, bulletin 2014.
- (8) Goulet, V., B. de Barbeyrac, S. Raheison, M. Prudhomme, C. Semaille, J. Warszawski, and CSF group. 2010. "Prevalence of Chlamydia Trachomatis: Results from the First National Population-Based Survey in France." *Sexually Transmitted Infections* 86 (4): 263–70. doi:10.1136/sti.2009.038752.
- (9) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST>, bulletin 2013.

- (10) H.Emmanuellidis, P.Mesthé, T.Cunin, J.Birebent, E.Escourrou, S.oustric. Cas clinique : Urétrite et œil rouge. Revue du praticien médecine générale, Tome 29 n° 948, Octobre 2015.
- (11) Épidémiologie des IST (hors VIH) en France en 2011, G. La Ruche, Institut de Veille Sanitaire, département des maladies infectieuses.
- (12) Évaluation à priori du dépistage de la syphilis en France, recommandations en santé publique. Haute Autorité de Santé (HAS)
- (13) Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladie sexuellement transmissible. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Février 2016. Prévention des MST page 136.
- (14) E.PILLY 2014, Infections sexuellement transmissibles, pages 227.
- (15) Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;149:497-508.
- (16) LA GESTION ET LA PREVENTION DES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (IST) EN SOINS PRIMAIRES, IST AMLD, CNGE, SPILF 2008.
- (17) Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladie sexuellement transmissible. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Février 2016. Dépistage des MST / IST. Page 5.
- (18) E.PILLY 2014, infections à Chlamydiae, pages 312.
- (19) Bébéar, C., and B. de Barbeyrac. 2009. "Genital Chlamydia Trachomatis Infections." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15 (1): 4–10. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02647.x.
- (20) E.PILLY 2014, Salpingites aiguës non tuberculeuses. Pages 229

- (21) Barrett, S., and C. Taylor. 2005. "A Review on Pelvic Inflammatory Disease." *International Journal of STD & AIDS* 16 (11): 715–20; quiz 721. doi:10.1258/095646205774763270.
- (22) SchoemanSA, StewartCM, BoothRA, etal. Assessmentofbest single sample for finding chlamydia in women with and without symptoms: a diagnostic test study. *BMJ* 2012;345:e8013.
- (23) Newman, Lori M., John S. Moran, and Kimberly A. Workowski. 2007. "Update on the Management of Gonorrhea in Adults in the United States." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 Suppl 3 (April): S84–101. doi:10.1086/511422.
- (24) E.PILLY 2014, infections à Gonocoque, pages 275.
- (25) Kirkcaldy, Robert D., Hillard S. Weinstock, Page C. Moore, Susan S. Philip, Harold C. Wiesenfeld, John R. Papp, Peter R. Kerndt, Shaondra Johnson, Khalil G. Ghanem, and Edward W. Hook. 2014. "The Efficacy and Safety of Gentamicin plus Azithromycin and Gemifloxacin plus Azithromycin as Treatment of Uncomplicated Gonorrhea." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 59 (8): 1083–91. doi:10.1093/cid/ciu521.
- (26) E.PILLY 2014, syphilis et autres tréponématoses page 335
- (27) 2014 European guideline on the management of syphilis M. Janier,1,* V. Hegyi,2 N. Dupin,3 M. Unemo,4 G.S. Tiplica,5 M. Potocnik,6 P. French,7 R. Patel8
- (28) DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DE LA SYPHILIS A-L. Basse-Guérineau1,2 et le comité de relecture3 1Institut de veille sanitaire ; 2Laboratoire de virologie, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris; 3N. Dupin (Service de dermato-vénéréologie, Hôpital Cochin-Tarnier, Paris), A. Ebel (Laboratoire LCL, Paris), M-H. El Ghouzi (EFS Ile de France), M. Janier (Centre Clinique et Biologique des MST, Hôpital St-Louis, Paris)
- (29) Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladie sexuellement transmissible. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Février 2016. Gonococcie page 18.

- (30) Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées ?
Actualisation Octobre 2008. Afssaps.
- (31) Geisler, William M., Apurva Uniyal, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, Shacondra Johnson, Raymond C. W. Perry, Carmel M. Kadrnka, and Peter R. Kerndt. 2015. "Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia Trachomatis Infection." *The New England Journal of Medicine* 373 (26): 2512–21. doi:10.1056/NEJMoa1502599.
- (32) Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladie sexuellement transmissible. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Février 2016. Infections à chlamydiae Trachomatis. Page 23.
- (33) Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladie sexuellement transmissible. Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie. Février 2016. Syphilis précoce page 33.
- (34) <http://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>
- (35) Singh, Ameeta E., Jennifer Gratrix, Irene Martin, Dara S. Friedman, Linda Hoang, Richard Lester, Gila Metz, Gina Ogilvie, Ron Read, and Tom Wong. 2015. "Gonorrhea Treatment Failures With Oral and Injectable Expanded Spectrum Cephalosporin Monotherapy vs Dual Therapy at 4 Canadian Sexually Transmitted Infection Clinics, 2010-2013." *Sexually Transmitted Diseases* 42 (6): 331–36. doi:10.1097/OLQ.0000000000000280.
- (36) Grad, Yonatan H., Robert D. Kirkcaldy, David Trees, Janina Dordel, Simon R. Harris, Edward Goldstein, Hillard Weinstock, et al. 2014. "Genomic Epidemiology of Neisseria Gonorrhoeae with Reduced Susceptibility to Cefixime in the USA: A Retrospective Observational Study." *The Lancet. Infectious Diseases* 14 (3): 220–26. doi:10.1016/S1473-3099(13)70693-5.
- (37) Bignell C, Unemo M, Radcliffe K, Jensen J.K, Babayan K, Barton S et al. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD and AIDS* 2013 ; 24 : 85-92

(38) Patton ME, Kidd S, Llata E, Braxton J, Asbel L, Bernstein K et al. Extragenital gonorrhea and Chlamydia testing and infection among men who have sex with men- STD surveillance network, United States, 2010-2012. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58:1564-70

(39) <http://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>

(40) Jiang, Yong, Hui Zhu, Li-Na Yang, Yuan-Jun Liu, Shu-Ping Hou, Man-Li Qi, and Quan-Zhong Liu. 2015. "Differences in 23S Ribosomal RNA Mutations between Wild-Type and Mutant Macrolide-Resistant Chlamydia Trachomatis Isolates." *Experimental and Therapeutic Medicine* 10 (3): 1189–93. doi:10.3892/etm.2015.2595.

(41) Hook, Edward W., David H. Martin, Joan Stephens, Babara S. Smith, and Kim Smith. 2002. "A Randomized, Comparative Pilot Study of Azithromycin versus Benzathine Penicillin G for Treatment of Early Syphilis." *Sexually Transmitted Diseases* 29 (8): 486–90.

(42) Infections Sexuellement Transmissibles, Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Actualités 2015.

(43) Read, Phillip, Neisha Jeoffreys, Kaitlin Tagg, Rebecca J. Guy, Gwendolyn L. Gilbert, and Basil Donovan. 2014. "Azithromycin-Resistant Syphilis-Causing Strains in Sydney, Australia: Prevalence and Risk Factors." *Journal of Clinical Microbiology* 52 (8): 2776–81. doi:10.1128/JCM.00301-14.

(44) Grillová, Linda, Helena Pětrošová, Lenka Mikalová, Radim Strnadel, Eliška Dastychová, Ivana Kuklová, Martina Kojanová, et al. 2014. "Molecular Typing of Treponema Pallidum in the Czech Republic during 2011 to 2013: Increased Prevalence of Identified Genotypes and of Isolates with Macrolide Resistance." *Journal of Clinical Microbiology* 52 (10): 3693–3700. doi:10.1128/JCM.01292-14.

(45) A2058G Prevalence Workgroup. 2012. "Prevalence of the 23S rRNA A2058G Point Mutation and Molecular Subtypes in Treponema Pallidum in the United States, 2007 to 2009." *Sexually Transmitted Diseases* 39 (10): 794–98. doi:10.1097/OLQ.0b013e31826f36de.

**UNIVERSITE TOULOUSE III-PAUL SABATIER
FACULTE DE MEDECINE**

TITRE :

**Prise en charge actualisée en médecine générale des infections sexuellement transmissibles
bactériennes les plus fréquentes en soins primaires.
A propos d'une revue de la littérature.**

Introduction : Les Infections Sexuellement Transmissibles, en France, ont une incidence qui est actuellement en augmentation. Les médecins généralistes sont en première ligne pour la prise en charge des Infections Sexuellement Transmissibles sur le plan thérapeutique. Actuellement, il y a des profils de résistances à certaines catégories d'antibiotiques qui se développent pour les agents infectieux. Cela doit être pris en compte dans le choix des traitements probabilistes.

Matériel et méthode : Une revue non systématique de la littérature par un seul lecteur sera effectuée. Cela concernera des articles traitant des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes les plus fréquemment vues en soins primaires, sur les traitements et profils de résistances de ces bactéries. Les articles comprenant les IST non bactériennes, les co-infections VIH et IST bactériennes ne seront pas pris en compte.

Résultats : Un point sur les profils de résistances connus ou actuellement à l'étude a été fait au travers de 45 références d'articles et de données issus de la littérature scientifique. Notre étude est limitée car elle n'est pas une revue systématique de la littérature et qu'il n'y a qu'un seul lecteur. Les dernières recommandations datant de 2016.

Conclusion : Notre étude montre une émergence persistante et évolutive des résistances des agents infectieux à certaines catégories de molécules. Ces émergences font craindre l'apparition d'impasses thérapeutiques dans l'avenir. Une prescription raisonnée est indispensable dans le cadre des soins primaires car confrontées à une incidence en augmentation ainsi qu'à l'emploi de traitement probabiliste.

Mots clés : Infections Sexuellement Transmissibles, antibiothérapie probabiliste, soins primaires.

Title:

**Update care in general practice of the more frequently bacterial Sexually Transmitted
Diseases in primary care.
About a litterature review.**

Introduction: In France, Sexually Transmitted Diseases have more and more impacts. General Practices stand in the first on the front line to set up the treatment plan that will work best for the patients about Sexually Transmitted Diseases. Today, there are resistance profiles to certain types of antibiotics that develop for infectious agents. That should be take into account in the choice of probabilist treatments.

Patient and method : This is a non systematic litterature review by one reader. It will concern articles dealing with most frequent Sexually Transmitted Diseases seen in primary care, with treatments and profile resistance of the bacteries. Articles including non bacterial Sexually Transmitted Diseases, co-infections HIV and bacter Sexually Transmitted Diseases won't be taken into consideration.

Results : A point on resistant profil known or still being studied has been done through 45 articles references and through daters from scientifiq litteratures. Our study is limited because it's not a systematic review of litterature and there is only one reader. The last recommandations were published in 2016.

Conclusion : Our study shows a persistant and evolutive emergence of the infectious to certain molecule category. Theses emergences scare because it might being to a therapeutic dead end. A thoughtful prescription is compulsory in primary care because we are confronted to an increasing incidence as well as used probabilistic treatment.

Key words : Sexually Transmitted Diseases, probabilist antibiotherapy, Primary care.