



Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNÉE 2018-2019

MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME UNIVERSITAIRE  
D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Présenté et soutenu  
le 18 septembre 2019

Par

***Maurice Demol***

né le 14 juin 1988 à Bruxelles

*Les grandes étapes historiques de l'infection à  
gonocoque*

Enseignements dirigés par :

M. Le Professeur Jean-Noël FABIANI - Directeur du D.U

M. Le Professeur Johan PALLUD - Co-directeur du D.U

M. Le Professeur Patrick BERCHE - Co-directeur du D.U

M. Claude HAREL - Coordinateur pédagogique du D.U

*« Le reniement du passé est une funeste attitude. Et pour lutter contre le présent  
et créer de l'avenir, le passé est souvent l'arme la plus efficace »*

*- Julien Green*

## Remerciements

Je tiens à remercier monsieur Claude Harel, madame Claire Delaunay et les professeurs Patrick Berche, Jean-Noël Fabiani et Johan Pallud pour la qualité exceptionnelle de cet enseignement d'Histoire de la Médecine. Quand la connaissance se conjugue avec la passion, le résultat ne peut être que fructueux. Cette année aura encore accentué mon désir d'en apprendre plus sur l'origine de notre pratique médicale et je souhaite particulièrement les remercier pour cela.

Je veux aussi montrer ma gratitude à Barbara, Sophie et Frédéric pour leurs conseils avisés, à Vincent pour son expertise et à Jérémie pour son soutien indéfectible.

Enfin, je souhaite dire merci à Robert de m'avoir transmis sa soif éternelle de nouveaux savoirs et à Véronique d'être mon pilier en toutes circonstances.

## Table des matières

Remerciements .....	3
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	6
Première partie : la gonorrhée.....	10
1.1.    La période antique .....	10
1.1.1.    La Mésopotamie.....	10
1.1.2.    L'Égypte .....	11
1.1.3.    Le peuple hébreux.....	12
1.1.4.    La Grèce et la Rome antique .....	12
1.2.    Le Moyen-Âge .....	15
1.2.1.    L'Empire byzantin et le monde arabo-musulman.....	16
1.2.2.    Le Moyen-Âge en Occident .....	16
1.3.    De la Renaissance au 19 <sup>e</sup> siècle .....	18
Deuxième partie : Neisseria gonorrhoeae .....	24
2.1.    La blennorragie, une maladie à part entière.....	24
2.2.    Albert Neisser .....	26
2.3.    La Première Guerre mondiale .....	30
Troisième partie : l'antibiothérapie .....	38
3.1.    La thérapeutique jusqu'à la fin de la Deuxième Guerre mondiale .....	38
3.1.1.    Les thérapies avant les antibiotiques.....	38
3.1.2.    Les sulfamides et la pénicilline.....	42
3.1.3.    La Deuxième Guerre mondiale.....	43
3.2.    L'après-guerre : évolution thérapeutique ; programmes de surveillance et données épidémiologiques ; méthodes diagnostiques et recommandations récentes .....	46
3.2.1.    L'antibiothérapie et l'acquisition de résistances .....	46
3.2.2.    Systèmes de surveillance et épidémiologie récente.....	50
3.2.3.    Méthodes diagnostiques et recommandations récentes .....	54
3.3.    Perspectives pour le futur .....	57
Conclusion .....	62
Bibliographie .....	66
Résumé.....	76

## Liste des abréviations

AIF : Australian Imperial Force

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

DU : Diplôme Universitaire

GASP : Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme

HAS : Haute Autorité de Santé

J.-C. : Jésus-Christ

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TAAN : Tests d'Amplification des Acides Nucléiques

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Introduction

---

L'Organisation Mondiale de la Santé<sup>1</sup> décrit l'infection à gonocoque comme « un grand problème de santé publique vu son incidence élevée et la diminution des possibilités de traitement, les données disponibles la concernant ne représentant que la partie émergée de l'iceberg<sup>2</sup> ». Elle voit la bactérie comme « particulièrement intelligente, à chaque utilisation d'une nouvelle classe d'antibiotique pour la traiter, elle évolue pour y résister<sup>3</sup> ». Elle déclare encore qu'en l'absence de recherche de mise au point de nouveaux antimicrobiens, « il n'y aura peut-être bientôt plus de traitement efficace pour la contrer<sup>4</sup> » (1).

L'infection à gonocoque est une maladie sexuellement transmissible extrêmement répandue à travers le monde, deuxième en matière de prévalence dans la plupart des pays où les données épidémiologiques sont disponibles. Son acquisition progressive de résistance aux différentes thérapeutiques utilisées contre elle laisse envisager une expansion de souches insensibles aux traitements actuels (1,2).

Dans notre pratique de médecine générale, nous avons pu constater, depuis quelques années, une majoration des cas de gonorrhée diagnostiqués dans notre cabinet. Depuis la disponibilité d'un traitement préventif contre le VIH, le nombre d'urétrites découvertes dans notre pratique a augmenté parmi les personnes qui le prenaient. Nous avons éprouvé une certaine difficulté à conscientiser le patient sur la nécessité de rester attentif au risque de contracter d'autres infections sexuellement transmissibles que le VIH, celles-ci étant jugées moins dangereuses et facilement traitables par ces patients.

Nous avons vu les recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge des urétrites en première ligne être régulièrement modifiées ces dernières années, amenant des adaptations successives de l'antibiothérapie préconisée.

---

<sup>1</sup> Institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique, créée en 1948

<sup>2</sup> OMS | *Prévenir de toute urgence la propagation de la gonorrhée incurable*, [https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/gonorrhoea\\_20120606/fr/](https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/gonorrhoea_20120606/fr/), (consulté le 18 juin 2019)

<sup>3</sup> Ibid.

<sup>4</sup> Ibid.

En mars 2018, la découverte d'un gonocoque résistant à la bithérapie habituellement utilisée et la publication régulière d'articles médicaux s'inquiétant du développement de nouvelles souches résistantes depuis lors, nous a fait réaliser l'urgence qu'il existe à découvrir une nouvelle thérapeutique efficace sur la durée.

Étudier l'histoire des grandes épidémies et principalement celle de la syphilis à son arrivée en Europe nous a fait comprendre l'importance de ne pas négliger le risque que représente un agent infectieux en voie d'expansion pour la société. Connaître l'origine d'une maladie, ses premiers modes d'expression, la façon dont elle s'est répandue et les stratégies qui ont été établies par nos prédécesseurs pour la contrer, nous semble être une condition nécessaire à la mise en place d'une prise en charge efficace pour le futur.

Un germe en voie d'expansion et qui par ses caractéristiques propres développe des stratégies de résistance contre les thérapies utilisées contre lui, amenant une forte crainte du monde médical sur notre capacité à pouvoir le stopper dans le futur, nous a paru un choix intéressant de sujet pour ce mémoire dans le cadre du diplôme universitaire d'Histoire de la Médecine.

L'infection à gonocoque est causée par une bactérie appelée *Neisseria gonorrhoeae*. Il s'agit d'un pathogène propre à l'homme pour lequel aucun réservoir animal n'a été mis en évidence. Sa transmission se fait principalement par voie sexuelle via l'échange de liquides biologiques au contact des muqueuses. Une transmission verticale mère-enfant est possible avec une atteinte oculaire fréquente du nouveau-né. Au niveau oculaire toujours, une auto-contamination peut avoir lieu via des mains souillées.

La symptomatologie se manifeste en aigu chez l'homme habituellement par des douleurs mictionnelles, un écoulement de pus au niveau du méat urinaire, des douleurs scrotales et un prurit urétral. Chez la femme, les premiers signes d'alerte sont un écoulement vaginal, une dysurie, des saignements vaginaux anormaux, des douleurs abdominales basses et une dyspareunie profonde. On parle d'urétrite ou d'épididymite chez l'homme et de cervicite chez la femme. Plus tardivement, l'infection peut se compliquer par une maladie inflammatoire pelvienne, une infertilité, une grossesse ectopique, une bartholinite et des douleurs pelviennes chroniques.

Il existe également des atteintes extra-génitales avec des pharyngites, des conjonctivites (pouvant aller jusqu'à la cécité), des péri-hépatites et des proctites. L'arthrite gonococcique est une complication fréquente de l'infection. Enfin, des endocardites, des méningites et des septicémies à gonocoque sont encore possibles. L'inflammation engendrée par l'infection favorise la contamination par le VIH. Chez une partie des personnes infectées, habituellement plutôt chez les femmes et lors des atteintes extra-génitales (très fréquemment au niveau du pharynx), l'infection peut être asymptomatique. La période d'incubation se situe entre deux et dix jours après contact sexuel. La prévention passe par des moyens de prophylaxie tels que l'usage du préservatif. L'antibiothérapie reste la thérapeutique de choix à l'heure actuelle (3,4,5).

Cette bactérie présente des caractéristiques spécifiques qui lui permettent d'acquérir des résistances aux antibiotiques via différents mécanismes. Elle a la capacité de modifier son matériel génétique en pouvant réaliser des transferts de gènes entiers ou partiels tout au long de son cycle de vie et son génome peut se modifier par tout type de mutations de manière continue, engendrant une évolution rapide de sa population. Elle est aussi capable de libérer de l'ADN et d'incorporer de l'ADN exogène, acquis des autres espèces de *Neisseria* ou de bactéries apparentées qu'elle rencontre. De ce fait, elle peut obtenir tout ou une partie des gènes de résistance ou de virulence des autres espèces de *Neisseria* qu'elle côtoie. Le gonocoque peut développer un pool de gènes de résistance et a la capacité de maintenir ces déterminants dans son code génétique. Ceci lui permet de s'adapter rapidement et de survivre dans des environnements hostiles à différents sites de l'hôte humain. Des *Neisseria* commensaux habitent fréquemment des sites anatomiques humains dont le pharynx, sans engendrer de pathologie et peuvent être soumis à des antimicrobiens administrés pour d'autres infections. Si des souches résistantes de *Neisseria* sont sélectionnées de ce fait, leur résistance peut être transmise au gonocoque lors d'un contact ultérieur. On estime qu'une bonne partie des résistances sont acquises au niveau du pharynx. *Neisseria gonorrhoeae* a développé quasiment tous les mécanismes de résistance antimicrobienne connus actuellement. Certains de ces mécanismes peuvent engendrer à eux seuls une résistance suffisante pour rendre un antibiotique inefficace, mais c'est habituellement l'effet cumulatif de plusieurs d'entre eux qui peut occasionner un échec de traitement (6,7,8).



Vu la prévalence du germe et ses caractéristiques spécifiques, connaître son histoire nous paraît indispensable à la compréhension de la problématique actuelle et au développement de nouvelles stratégies de prise en charge globales pour le futur.

Pour ce faire, nous avons réalisé une revue raisonnée de la littérature disponible pour les différentes époques étudiées. Nous avons enrichi ces connaissances de la matière enseignée aux cours d'Histoire de la Médecine et de nos différentes lectures dans le domaine. Nous avons mis en regard les informations récoltées avec la littérature médicale récente. Nous avons volontairement mis de côté une grande partie de l'histoire de la mise en place des politiques de santé publique concernant le gonocoque et avons choisi de n'aborder cette question qu'à travers le contexte des deux guerres mondiales. Ceci a été fait dans une volonté de garder un mémoire relativement concis. Dans un même ordre d'idée, les différents chapitres abordés n'ont pas pour objectif d'être exhaustifs : des choix personnels ont dû être fait pour mettre en lumière les étapes historiques qui nous semblent les plus pertinentes. De plus, notre formation de médecin et non d'historien et le côté nouveau de l'écriture d'un mémoire en Histoire de la Médecine nous obligent à une grande humilité.

Nous allons étudier l'histoire du gonocoque, de ses origines jusqu'à l'époque actuelle et explorer les différentes étapes clés qui ont permis de connaître l'infection, de la comprendre, de développer des stratégies thérapeutiques contre elle mais qui, par leurs échecs successifs, en ont fait aussi l'enjeu majeur de santé publique qu'elle représente actuellement.

Nous essayerons de trouver les premières traces de description de la symptomatologie typique de l'infection, de découvrir son origine. Nous nous intéresserons aux étapes ayant permis sa reconnaissance comme une maladie à part entière et au rôle qu'a joué l'épidémie de syphilis dans ce processus. Nous étudierons la découverte de son agent causal et dresserons un portrait de celui qui donnera son nom à la bactérie. Nous nous intéresserons à la Première Guerre mondiale comme contexte particulier, propice à la propagation des maladies vénériennes et aux différentes stratégies de contrôle mises en place dans les armées engagées. Nous décrirons ensuite les principales thérapies essayées pour contrer l'infection à gonocoque, l'arrivée des premiers antibiotiques et leur utilisation durant la Deuxième Guerre mondiale. Nous nous attarderons sur les autres antibiothérapies utilisées par la suite. Nous parlerons de l'évolution des moyens diagnostiques, du développement de méthodes de surveillance et d'acquisition de données épidémiologiques concernant le germe. Enfin, nous essayerons d'esquisser, au regard de ces différentes étapes historiques, les perspectives futures concernant la prise en charge de l'infection à gonocoque.

## Première partie : la gonorrhée

---

Nous débuterons ce mémoire par rechercher dans les écrits anciens, les premières traces pouvant nous faire suspecter la présence d'infection à gonocoque. Nous traverserons les époques jusqu'aux premiers tableaux cliniques non équivoques. Nous nous intéresserons ensuite à l'épidémie de syphilis ayant frappé l'Europe à la Renaissance et à la confusion que celle-ci a amené par rapport à la gonorrhée, amenant des débats houleux entre partisans d'une unicité des deux tableaux cliniques et leurs opposants, voyant là deux pathologies différentes. Nous passerons des premiers symptômes de gonorrhée à son identification comme une maladie à part entière.

### 1.1. La période antique

Les premiers textes qui nous sont parvenus permettent de se faire une idée de la médecine telle que pratiquée dans les grandes civilisations de la période antique. Bien que partielles, ces traces écrites nous montrent que des plaintes gynécologiques et urinaires furent présentes de tout temps, que les médecins de l'époque leur envisageaient des causes spécifiques et une thérapeutique propre.

#### 1.1.1. La Mésopotamie

La traduction des tablettes assyro-babyloniennes des 2<sup>e</sup> et 1<sup>er</sup> millénaires avant J.-C. nous permettent de savoir qu'il existait une connaissance des pathologies urologiques et gynécologiques. Des symptômes tels que la mictalgie et des descriptions d'urétrites sont présents. Un tableau clinique appelé *musû* semble associer un écoulement purulent du pénis avec une douleur à la miction et à l'éjaculation. Un traitement par des instillations urétrales à l'aide d'un tube en bronze était préconisé. Le terme *musû* se retrouve dans la description d'autres plaintes urologiques. Il est aussi utilisé pour définir l'association de douleurs de la région rénale et inguinale (ou des hanches) avec des urines blanchâtres puis sanglantes.

Ces tablettes nous permettent de réaliser que différents symptômes pouvaient être mis ensemble par les médecins de l'époque en tableaux cliniques, qu'un examen du patient et de ses urines pouvait avoir lieu, qu'un diagnostic et un pronostic étaient posés avec une prise en charge thérapeutique propre.

L'utilisation multiple du terme *musû* et l'absence de notion de contagion ne nous permettent pas d'établir la présence ou non du gonocoque dans la civilisation assyro-babylonienne, une schistosomiase pouvant, par exemple, donner les mêmes types de symptômes (9,10,11).

### 1.1.2. L'Égypte

La paléopathologie moderne, par l'étude des momies égyptiennes, nous a permis d'observer des adhérences au niveau du pelvis de certaines d'entre elles, laissant suspecter la présence de maladies inflammatoires pelviennes à l'époque. Ceci pourrait nous mettre sur la piste d'infections à gonocoque compliquées. Cependant, les papyrus les plus anciens parvenus jusqu'à nous ne font pas clairement mention de maladies sexuellement transmissibles dans l'Égypte ancienne. Dans le papyrus d'Ebers<sup>5</sup>, des cas de leucorrhées chroniques associées à des mictalgies sont décrits. Des préparations à base d'huile de dattier sont préconisées pour leur traitement. Aucune description de symptômes similaires n'y est relatée chez l'homme, de même qu'aucune notion de transmission sexuelle n'y est présente. Dans le papyrus d'Hearst<sup>6</sup>, un tableau de douleurs pelviennes avec urines contaminées par du mucus, du pus ou du sang est décrit. Le grand papyrus de Berlin<sup>7</sup> parle de douleurs aiguës à la miction et une possible description d'épididymite y est présente. Différentes prises en charge thérapeutiques des symptômes urologiques y sont détaillées, parmi lesquelles des instillations urétrales à base d'huile de Santal. Aucun de ces tableaux n'est pathognomonique de l'infection à gonocoque. Le fait qu'aucune description d'épidémie de maladies sexuellement transmissibles ne nous soit parvenue des écrits égyptiens ne prouve pas que celles-ci n'existaient pas à l'époque. Cependant, il semble que leur organisation sociétale ait permis une certaine prévention primaire quant aux maladies vénériennes. Une relativement faible densité de population, avec peu de bouleversements sociaux, des mariages précoces et une vie familiale au centre des valeurs en sont des explications plausibles (10,13,14,15).

<sup>5</sup> Papyrus daté généralement de 1555 avant J.-C. mais ayant été complété ultérieurement

<sup>6</sup> Papyrus médical datant de la 8<sup>e</sup> dynastie mais pouvant avoir été composé plus tôt, vers 2000 avant notre ère

<sup>7</sup> Papyrus médical daté entre 1350 et 1200 avant notre ère

### *1.1.3. Le peuple hébreux*

Vers 1280 avant J.-C. on assiste à l'exode des israélites d'Égypte. Durant les 40 ans où, selon la tradition, ils resteront dans le Sinaï, ils combattront régulièrement des tribus nomades. Le livre des nombres<sup>8</sup> raconte que les soldats israélites, à la suite d'un combat avec les Madianites<sup>9</sup>, seraient revenus avec 24000 prisonnières et que rapidement de nombreux soldats auraient commencé à souffrir de suintement du pénis. Moïse aurait alors ordonné de tuer lesdites esclaves et de mettre ses hommes souffrants en quarantaine, pour une durée de sept jours.

Dans le chapitre 14 du Lévitique<sup>10</sup>, une maladie qui frappe hommes et femmes et qui occasionne des écoulements des organes génitaux est décrite. Les personnes atteintes étaient alors éloignées de la communauté jusqu'à sept jours après l'arrêt de l'écoulement. Leurs habits, draps, vaisselle et les lieux où ils s'étaient assis étaient déclarés impurs et ne pouvaient plus être touchés. Une personne ayant été en contact avec ceux-ci devait se laver, laver ses habits et s'éloigner du reste du groupe jusqu'à la fin de la journée.

La lecture des écrits bibliques nous permet de nous rendre compte qu'une certaine notion de contagion et de période d'incubation était acquise par le peuple hébreux. Au niveau de la prise en charge, l'accent était mis sur des mesures préventives afin d'éviter la propagation de la maladie (10,15,16).

### *1.1.4. La Grèce et la Rome antique*

De nombreuses sources nous permettent de nous faire une idée assez précise de la société antique grecque ainsi que de leur vision de la sexualité. D'un point de vue médical, des textes nous sont parvenus et parmi ceux-ci le corpus hippocratique qui nous offre un témoignage précieux de l'art médical en Grèce avec leur conception de la santé et de la pathologie.

---

<sup>8</sup> On situerait son écriture entre le 8<sup>e</sup> siècle et le 6<sup>e</sup> siècle avant J.-C.

<sup>9</sup> D'après la bible, seraient les descendants de Madian fils d'Abraham

<sup>10</sup> Aurait été écrit vers le 5<sup>e</sup> siècle avant J.-C.

Dans le cadre de sa théorie des humeurs, Hippocrate conseille des rapports sexuels fréquents. Au niveau urologique, il accorde une place importante à l'examen des urines en étant attentif à leur couleur, leur odeur, leur consistance, à la présence de pus, de sang, de dépôt. Il relie ensemble différents symptômes en tableaux cliniques pour rechercher l'organe atteint dont les reins et la vessie. Il introduit le terme *strangouria*<sup>11</sup>. Il utilise celui-ci dans des cas de mictions douloureuses et difficiles, qu'il associe à des urines sanglantes ou purulentes et à des douleurs périnéales. La cause de ces symptômes est, selon lui, une lésion de la vessie. Il décrit la présence d'ulcères génitaux dans les deux sexes et de leucorrhée chez les femmes. Il parle aussi de *carinosité*<sup>12</sup> intra-urétrale qui se guérirait par la suppuration, l'évacuation. Il appelle *phthisie dorsale* une maladie qui se manifeste par une spermatorrhée post miction ou défécation et qui toucherait plus souvent les hommes portés sur le plaisir vénérien et les jeunes mariés. Dans le troisième livre *des épidémies*, un tableau clinique associe des aphtes ou ulcérations de la bouche et un gonflement de l'aîne, avec des carnosités des organes génitaux et des lésions ophtalmiques (17-21).

Aulus Cornelius Celsus<sup>13</sup>, dans son livre *de medicina*<sup>14</sup>, décrit un écoulement de sperme sans désir sexuel pouvant amener une forte altération de l'état général du malade (22).

Au 1<sup>er</sup> siècle de notre ère, Pline le Jeune<sup>15</sup> parle de *profluvium genitalis viris*, sorte d'écoulement du pénis qui se traitait alors par une préparation à base de chicorée (23). Aretus de Cappadocia<sup>16</sup>, à la même époque environ, décrit un écoulement urétral diurne et nocturne parfois prurigineux, chez les deux sexes, et n'engageant pas le pronostic vital du malade. L'écoulement était décrit comme froid, transparent et indolore. Il relate des ulcérations urétrales qu'il traite par des remèdes à base de miel (24).

---

<sup>11</sup> Traduit en français en *strangurie* et qui vient du grec *strang* qui signifie la goutte exprimée par la pression, avec effort et d' *ourein*, qui signifie uriner

<sup>12</sup> Terme pour nos contemporain assez peu précis, qu'on relierait à une excroissance, tumeur, granulome ou abcédation

<sup>13</sup> Auteur romain, il aurait vécu entre le premier siècle avant J.-C. et le 1<sup>er</sup> siècle de 1<sup>er</sup> ère

<sup>14</sup> Écrit datant sans doute de la fin du 1<sup>er</sup> siècle avant J.-C.

<sup>15</sup> De son nom romain Gaius Plinius Caecilius Secundus né vers l'an 61 et mort vers l'an 113 de notre ère

<sup>16</sup> Date exacte de naissance et de mort inconnue, il aurait vécu au 1<sup>er</sup> siècle de notre ère, un seul ouvrage comportant huit livres nous est parvenu : son *Traité des signes, des causes et cures des maladies aiguës et chroniques*

Galien<sup>17</sup> aurait introduit le premier le terme de gonorrhée<sup>18</sup>, pour décrire un écoulement involontaire de sperme par l'urètre en l'absence d'érection. La cause est, selon lui, une faiblesse des organes spermatiques et non du pénis. Il relate en outre différents ulcères du pénis mais sans détail clair sur leur localisation exacte et sans mettre en avant une transmission par voie sexuelle. Il décrit cinq types de leucorrhées (25).

D'Hippocrate à Galien, on constate que les bases de notre médecine moderne sont posées. Il y a une recherche de la compréhension des causes des maladies et de leurs liens avec un organe. Les descriptions de symptômes urologiques sont nombreuses. Ces symptômes sont mis en relation pour arriver à des tableaux cliniques permettant de trouver l'organe atteint (vessie, organes spermatiques, ...). L'examen des urines est détaillé. Des termes qui resteront utilisés pendant plusieurs siècles comme les carnosités et la gonorrhée sont introduits.

Au regard des textes antiques nous étant parvenus, il est difficile de se prononcer sur l'existence ou non, à l'époque, de l'infection à gonocoque telle que nous la connaissons actuellement. La présence de prostitution dans la plupart des civilisations antiques et l'attitude des Grecs et des Romains face à la sexualité pourraient laisser penser que le terrain était propice à la propagation du gonocoque.

En ce qui concerne l'analyse paléopathologique, la blennorragie est difficilement accessible à l'enquête ostéo-archéologique. Les réactions inflammatoires engendrées par le gonocoque sont aspécifiques et une urétrite ou une vulvovaginite semblable à celle engendrée par le *Neisseria gonorrhoeae* peut avoir d'autres étiologies (bactérie intestinale, staphylocoque,...).

Les descriptions antiques peuvent faire penser à la blennorragie actuelle mais aucune ne s'impose comme seule interprétation possible. Le terme gonorrhée introduit dans l'Antiquité gréco-romaine a été utilisé jusqu'à nos jours pour décrire l'infection à gonocoque, mais son étymologie signifiant un écoulement de sperme ne correspond pas à un écoulement de pus par l'urètre ou le vagin tel que dans la blennorragie. Peut-être les auteurs antiques voulaient-ils réellement signifier une spermatorrhée, celle-ci pouvant être occasionnée par une tuberculose ou d'autres agents pyogènes non spécifiques.

---

<sup>17</sup> De son nom romain, à priori, Claudius Galenus, né en 129 et mort vers 216

<sup>18</sup> Du grec *gonos*, signifiant le sperme et de *rhoia*, signifiant le flux

Dans le corpus hippocratique, la phtisie dorsale peut faire penser à une inflammation des vésicules séminales qui pourrait correspondre à une infection à *Neisseria gonorrhoeae* mais aussi à d'autres agents pathogènes. Le tableau clinique détaillé par Hippocrate associant lésions inguinales, ophtalmologiques, buccales et génitales a fait penser aux médecins jusqu'au 19<sup>e</sup> siècle qu'il s'agissait d'une description claire de la blennorragie. Cependant, à la lumière de nos connaissances actuelles, la maladie de Behçet<sup>19</sup> semble plus probable. Les pertes vaginales colorées ou blanches pouvaient être occasionnées par une infection à *Trichomonas vaginalis* ou à *Candida albicans*, des descriptions de muguet étant aussi fort présentes dans les textes antiques. Dans les leucorrhées décrites par Galien, aucune n'est pathognomonique de la blennorragie. À la lecture des textes antiques, la candidose, la maladie de Behçet, la tuberculose, les infections à bactéries pyogènes aspécifiques sont autant de causes possibles pour expliquer les différents symptômes urologiques décrits ci-dessus (17).

## 1.2. Le Moyen-Âge

Après la chute de l'Empire romain d'Occident, c'est dans la littérature du monde arabo-musulman que les descriptions cliniques de plaintes urologiques sont les plus pertinentes. En effet, ceux-ci ont veillé à préserver les connaissances médicales acquises par les écrivains grecs et romains et ont développé une approche médicale dans le prolongement de ceux-ci. Vers la fin du Moyen-Âge, les médecins en Occident sont à nouveau plus éclairés en matière de pathologie urologique.

---

<sup>19</sup> Vascularite systémique

### 1.2.1. L'Empire byzantin et le monde arabo-musulman

Dans les manuscrits datant de l'Empire byzantin, nous ne trouvons aucune trace de la gonorrhée. Paul d'Egine<sup>20</sup> parle dans son *de re medica* d'écoulements génitaux masculins et féminins sans plus de précision.

Dans la médecine perse et arabe des 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> siècles, les descriptions d'urétrites ressemblant à la gonorrhée sont plus fréquentes. En Perse, Rhazes<sup>21</sup> parle d'écoulements urétraux et de douleur à la miction qu'il traite par des instillations d'eau miellée, de lait de chèvre ou de femme. Ali Abbas<sup>22</sup> fait la distinction entre un écoulement urétral purulent et une spermatorrhée mais toujours sans notion de contagion sexuelle.

Avicenne<sup>23</sup> dans son *canon* décrit des tableaux d'urétrites qu'il traite par irrigations avec une seringue en argent.

On notera encore, plus pour la touche humoristique, qu'Oseibiah, au 13<sup>e</sup> siècle, décrivait des écoulements douloureux de la verge, y voyant comme cause un rapport sexuel avec un animal et préconisant comme thérapeutique de positionner la verge du malade sur une pierre et de lui administrer un vigoureux coup de poing.

On découvre dans ces écrits des descriptions de plus en plus précises des symptômes de maladies vénériennes ainsi que des thérapeutiques par instillations qui resteront utilisées durant de nombreux siècles (26,27,28,29).

### 1.2.2. Le Moyen-Âge en Occident

Il faut attendre le développement des écoles de médecine pour retrouver des textes plus détaillés nous permettant d'évaluer la présence de la gonorrhée en Occident.

Au 12<sup>e</sup> siècle, Roger de Salerne (?-1119) décrit une maladie caractérisée par une douleur, un gonflement et une rougeur du pénis avec dysurie, ceci pouvant se compliquer de symptômes évoquant une épидидymite. Ce tableau est fortement évocateur de la blennorragie. L'école de Salerne recommande alors : *post coitum si mingas, apte servabis urethram*, qu'on peut traduire par : uriner après le coït protège l'urètre.

---

<sup>20</sup> Médecin grec du 7<sup>e</sup> siècle, Paulus Aegineta de son nom latin ; ses écrits auront un fort impact sur la médecine sous l'Empire byzantin et dans le monde arabe

<sup>21</sup> Savant perse né en 865 mort en 925, de son nom arabe : Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya al-Razi

<sup>22</sup> De son nom arabe Ali ibn Abbas al-Majusi, né en 930 et mort en 994

<sup>23</sup> 980-1037, de son nom complet : Abu 'Ali al-Husayn Ibn Abd Allah Ibn Sina ; son canon de la médecine aura un impact important entre autre sur les médecins occidentaux du 12<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> siècle environ



Plus tard, on retrouve le terme *chaudepiss* dans divers textes médicaux en français. Guillaume de Salicet (1210-1277) dans sa *Cyurgica*, offre une description non équivoque de la blennorragie et l'identifie clairement comme une maladie sexuellement transmissible.

Par la suite, le caractère sexuellement transmissible de la blennorragie semble acquis pour les médecins. Guy de Chauliac (1298-1368) décrit différentes complications que peut occasionner le rapport sexuel avec une femme malade : ulcères, condylomes, carnosités, brûlures, ... nous donnant ainsi un aperçu de la nette progression des connaissances de l'époque en matière de vénérologie.

Jean Fernel (1497-1558) conseille de laver l'urètre avec un siphon ou une sonde, ou encore par l'introduction de bougies de cire.

Le *Regimen Sanitatis Salernitanum*<sup>24</sup> quant à lui reprend les mesures prophylactiques à réaliser afin d'éviter la maladie vénérienne. Les rapports sexuels uniquement entre personnes mariées sont préconisés ainsi qu'une bonne toilette des organes génitaux avant et après le coït. Nous l'avons vu, l'importance de la miction post coïtale y est soulignée.

Le Moyen-Âge tardif amène en Occident, avec la naissance des écoles de médecine, une amélioration des connaissances en vénérologie à la lumière de la redécouverte progressive des écrits grecs anciens, relayés par le monde arabo-musulman (26,28,30- 34).

Les savants arabes, ayant acquis les écrits d'auteurs grecs et romains antiques, ont prolongé le savoir médical qui leur était disponible et c'est au regard de ces compilations que les médecins occidentaux ont pu arriver à faire se développer les connaissances sur les pathologies vénériennes que ce soit dans leur description, leur mode d'acquisition ou encore dans la thérapeutique et les méthodes de prévention. C'est à ces auteurs du Moyen-Âge que l'on doit les premières descriptions claires de la blennorragie.

---

<sup>24</sup> Écrit de l'école de Salerne commencé vraisemblablement au 11<sup>e</sup> siècle et complété jusqu'au 18<sup>e</sup>

### 1.3. De la Renaissance au 19<sup>e</sup> siècle

Lors de l'explosion de la grande épidémie de syphilis en Europe, les médecins s'inquièrent de l'arrivée de cette nouvelle maladie, totalement inconnue par eux jusqu'alors et de sa virulence extrême. Un demi-siècle plus tard, lorsque la syphilis semble se stabiliser, une confusion totale va s'installer quant à la distinction des maladies vénériennes, la gonorrhée étant vue comme un symptôme de la syphilis. Cet imbroglio va persister durant plusieurs siècles, amenant des débats houleux entre partisans de l'unicité des deux maladies et les défenseurs de leur dualité.

La confusion apparaît vers la moitié du 16<sup>e</sup> siècle et provient sans doute de la coexistence fréquente de la grande vérole et de la gonorrhée chez les patients, du fait de leur mode de transmission identique. Alors que les médecins de l'époque commençaient à regrouper les différentes expressions cliniques de la syphilis en une seule entité pathologique et que sa transmission sexuelle était comprise, l'ensemble des symptômes vénériens vont être inclus dans ce nouveau mal. On peut spéculer que, malgré les découvertes réalisées par les médecins occidentaux de la fin du Moyen-Âge en matière de pathologie vénérienne, l'influence de la théorie hippocratique des humeurs étant encore fort présente, les médecins de la Renaissance ont pu voir, dans l'écoulement purulent de la blennorragie, l'évacuation du corps du poison vénérien qui y était entré.

Parmi ceux-ci, Antonio Mussa Brasavola (1500-1555) en 1538 voit la gonorrhée comme la première phase de la syphilis tout en reconnaissant des inflammations urétrales non-syphilitiques. Théophraste Paracelse (1493-1541) pense lui aussi que la gonorrhée et la syphilis sont la même pathologie. L'idée dominante au 16<sup>e</sup> siècle était que la première expression de la contamination par la syphilis était l'apparition d'un ulcère après un rapport sexuel avec une personne contaminée. Lorsque l'ulcère n'était pas visualisé on pensait qu'il était intra-urétral et que cet ulcère intra-urétral engendrait alors une gonorrhée. Cette idée persistera durant tout le 17<sup>e</sup> siècle (26,35-41).

Au 18<sup>e</sup> siècle, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) réalise une série de dissections urétrales et constate que très peu de patients atteints de gonorrhée présentent un ulcère urétral. Il sépare alors la syphilis de la gonorrhée (42). Francis Balfour (1744-1818) en 1767, s'appuyant sur les travaux de Morgagni, se positionne pour une séparation complète de la syphilis et de la gonorrhée. Il argue que la gonorrhée ne siège nullement dans les glandes de Cowper, les vésicules séminales ou la prostate ; qu'elle ne démarre pas d'un ulcère urétral ; que le patient souffrant de gonorrhée ne transmet pas la syphilis ; que la gonorrhée n'est pas soignée par l'utilisation de mercure et que le patient atteint de syphilis ne transmet que rarement lui-même la gonorrhée.

François Swediaur (1748-1824) lui répond sept ans plus tard que le peu de développement de gonorrhée en syphilis est dû à la barrière formée par l'urètre, empêchant le passage de l'infection par voie sanguine. Il se base sur son expérience clinique pour dire qu'un chancre peut donner une gonorrhée ; il dit l'avoir observé. Il déclare en outre que la raison de la non réponse thérapeutique de la gonorrhée au mercure est due au fait que le mercure par voie générale n'arrive pas en concentration suffisante au niveau de l'urètre du malade. La gonorrhée est bien pour lui une forme locale de syphilis. Il la distingue d'urétrites liées à un stimulus mécanique. Afin de prouver ses dires, il va décider de s'inoculer une solution caustique qui va engendrer une urétrite dite mécanique qu'il sépare de la gonorrhée syphilitique. Selon ses conclusions, il existe une blennorragie sans ulcère et une avec ulcère, cette dernière pouvant être améliorée par des traitements mercuriels. Malgré ses conclusions erronées, les théories de Swediaur auront un fort impact sur ses contemporains. Il est un des fervents défenseurs de la méthode expérimentale et va pousser ses pairs à appliquer l'expérimentation comme moyen d'acquisition de nouvelles connaissances concernant les pathologies vénériennes (26,35-41).

En 1786, John Hunter (1728-1793) publie son traité des maladies vénériennes. Il y reconnaît d'abord la force des arguments des partisans de la théorie dualiste. Les expressions cliniques de la syphilis et la gonorrhée sont fort différentes et leurs prises en charge thérapeutiques divergent. Afin d'étudier plus avant la question, il décide de s'inoculer la gonorrhée. Il prélève alors le pus d'un criminel souffrant de blennorragie. Malheureusement, celui-ci était aussi atteint de la syphilis et l'inoculation du pus du malade occasionna chez Hunter, en plus de symptômes de blennorragie, une syphilis généralisée dans les trois ans qui suivirent, levant ses doutes sur l'unicité de cause des deux tableaux cliniques.

Reprenant alors le travail de Paracelse, Brasavola, Fernel et Swediaur, il se fait un fervent défenseur de la théorie d'unicité des deux maladies. Malgré ses conclusions erronées, il ne se contentera pas de voir la gonorrhée comme un symptôme de la syphilis mais plutôt comme une expression différente de la même maladie. Il travaillera à en différencier les expressions cliniques, leurs complications respectives et leurs effets à long terme. Ses travaux auront une forte influence sur ses contemporains. Ses descriptions précises, sa rigueur scientifique et la place prépondérante de l'expérimentation dans ses travaux de recherche vont, malgré ses conclusions fausses, avoir une importance cruciale pour l'avancée des connaissances sur les maladies vénériennes (43).

En 1793, un opposant ferme à la théorie d'unicité des deux pathologies se fait entendre. Perplexe devant l'absence d'effet des thérapies mercurielles sur la gonorrhée et devant la différence des symptômes des deux maladies, reprenant les doutes déjà émis par Balfour, Benjamin Bell (1749-1806) décide de poursuivre sur la voie de l'expérimentation. Avec le Dr Duncan, il va réaliser un travail en deux étapes. Ils introduisent d'une part, entre le prépuce et le gland d'un homme, de la charpie enduite du pus d'un sujet souffrant de blennorragie, et d'autre part, ils instillent dans l'urètre d'un autre homme de la matière issue d'un chancre de syphilis. Ils observent que l'inoculation du pus de gonorrhée n'engendre pas de tableau syphilitique et que la matière du chancre n'induit pas de blennorragie. Bell réalisera durant cinq ans une soixantaine d'inoculations avec les mêmes constatations et décidera alors d'utiliser le terme *blennorragie*<sup>25</sup> pour décrire cette pathologie qu'il sépare de la syphilis. Il voit la blennorragie comme un écoulement purulent pouvant avoir des causes fort différentes telles que le rapport sexuel avec une femme ayant une leucorrhée ou la pratique de l'équitation. Il ne voit donc pas le contact sexuel comme cause principale de transmission de la blennorragie. On pense qu'il a fait le lien entre la blennorragie, l'épididymite et l'arthrite qu'on sait actuellement pouvoir être liées à la même infection à gonocoque. Ses travaux, par la répétition des inoculations, constituent une avancée nette dans la différenciation entre la syphilis et la blennorragie bien que cette dernière ne soit pas encore vue comme une maladie à part entière (44,45). En 1806 aux États-Unis, James Tongue réalise lui aussi une série d'inoculations avec les mêmes conclusions que Bell. Durant ce temps en Europe le débat fait rage. John Abernethy (1764-1831), élève de Hunter qui tentera d'inclure les découvertes récentes aux travaux de son maître, ou encore Jesse Foot se font les fervents défenseurs de l'unicité des deux pathologies et s'opposent à ceux que les travaux de Bell ont convaincus, tel Carmichael.

---

<sup>25</sup> Terme issu de *blennos* signifiant le pus et de *rheo* signifiant couler

En France, las de cette opposition et désireux de clore définitivement le débat, la Société de Médecine de Besançon<sup>26</sup> proposa en 1810 d'offrir un prix à celui qui pourrait déterminer par l'expérimentation et l'observation si la gonorrhée et la syphilis sont des pathologies de cause identique ou non. En 1812, Joseph François Hernandez (1769-1835) y répond dans son *Essai analytique sur la non-identité des virus gonorrhéiques et syphilitiques*. Il y fera une revue de la littérature disponible, et axera son travail sur l'analyse des travaux de 1767 de Balfour, de 1770 de Hales, de 1771 d'Ellis, de 1774 de Tode, de 1777 de Duncan et de 1793 de Bell. A la lecture de ces travaux, il est convaincu que plusieurs infections peuvent coexister, expliquant la confusion de ses prédécesseurs dans la distinction des maladies vénériennes. Afin d'étayer sa théorie, il aura aussi lui-même recours à l'expérimentation. Il réalisera durant une période de trois mois une série d'expériences sur trois prisonniers du bagne de Toulon qu'il décrit comme sains et dans la force de l'âge. Il effectuera des incisions à la lancette entre le gland et le prépuce des sujets sur lesquelles il placera des fils enduits de matière gonorrhéique. Aucune manifestation syphilitique, chancre inclus, ne sera constatée. Un simple ulcère, facilement traité par des soins locaux sera observé. Il en conclura que la gonorrhée et la syphilis sont bien deux maladies distinctes. Il rapportera encore qu'en joignant ses propres travaux à ceux de Hunter, Tongue et Bell, sur les résultats d'environ 32 expériences par inoculations, seul Hunter relate une syphilis induite par la matière de gonorrhée. Hernandez sera couronné par le concours de Besançon le 3 juillet de la même année. Malgré la reconnaissance de son travail, il n'emportera pas la conviction de nombre de ses contemporains (26,35-41).

Vers 1830, Philippe Ricord (1800-1889) s'attelle, à la lumière des travaux de ses prédécesseurs et fort de sa propre expérience, à persister dans la démarche expérimentale pour faire avancer les connaissances en vénérologie. Il va confronter partenaires contaminés et contaminants et utiliser le speculum pour l'examen clinique des femmes. Il constate qu'un chancre intra-vaginal et une gonorrhée peuvent coexister avec transmission possible au partenaire de l'une ou l'autre des pathologies. Il observe chez l'homme, par dissection post-mortem de sujets atteints de gonorrhée, qu'un chancre intra-urétral peut être présent au même moment. Il n'est jamais témoin qu'un écoulement gonorrhéique transmette un chancre au partenaire, en l'absence d'ulcération des organes génitaux du contaminant. Il en arrive au postulat que souffrir d'une maladie vénérienne n'empêche pas la contraction d'une autre maladie vénérienne. Il décide alors, afin d'étayer sa thèse, de pratiquer lui aussi des inoculations.

---

<sup>26</sup> Fondée en 1802 par Claude-Joseph France

Rechignant à contaminer des sujets sains, il décide d'inoculer aux patients leur propre maladie. Il réalisera une série d'environ 250 inoculations entre 1831 et 1837. Il observe que les sécrétions de gonorrhée introduites à différents endroits du corps n'engendrent jamais de chancre. Il constate aussi que l'inoculation du pus d'un chancre primaire occasionne toujours le développement d'un chancre. Il en déduit que les résultats moins significatifs de ses prédécesseurs sont dus au fait qu'ils n'utilisaient pas tous le matériel issu de chancre primaire pour leurs inoculations et qu'ils ignoraient l'existence de chancres intra-vaginaux et intra-urétraux. Fort de ses observations cliniques et de ses expérimentations, il publie en 1838 son *traité de l'inoculation* où il établit de manière claire la dualité de la blennorragie et de la syphilis. Lui aussi sépare la blennorragie de la syphilis mais ne voit pas la blennorragie comme causée par un agent spécifique mais plutôt par des agents irritants aspécifiques. Non content de publier ses conclusions, il passera les années suivantes à convaincre ses pairs de l'exactitude de ses découvertes, enchaînant démonstrations aux étudiants et rencontres avec les patients et ses confrères. Il continuera ce travail durant plus de vingt ans (46).

Léon Bassereau, élève de Ricord, fera en 1843 la distinction entre chancre mou et induré, reconnaissant que seul le chancre induré induit la syphilis (47).

Malgré ces publications en faveur de la séparation en deux pathologies distinctes, l'opposition reste farouche. On peut nommer ici Pierre Louis Cazenave qui, en 1843, était persuadé d'avoir vu des complications telles que la cachexie syphilitique suivre une blennorragie.

Afin de comprendre la raison pour laquelle une telle confusion a existé entre la gonorrhée et la syphilis, il y a lieu de tenir compte de différents facteurs. Tout d'abord, l'arrivée en Europe d'une maladie inconnue jusqu'alors, extrêmement virulente, à l'issue souvent rapidement mortelle à ses débuts et laissant chez le survivant des stigmates parfois impressionnants a provoqué un bouleversement profond de la société. Ensuite, la notion de contagion, telle qu'établie par Fracastor, avait encore peu évolué à l'époque de Ricord. L'influence toujours très forte de la théorie des humeurs plaçait l'écoulement de la gonorrhée comme une expression logique de l'évacuation de la perversion syphilitique du corps du malade. La difficulté éprouvée par Ricord, malgré qu'il la sépare de la syphilis, à voir la blennorragie comme une maladie à part entière en témoigne. La mise en avant du caractère sexuel de la transmission de certaines maladies avec l'arrivée de la syphilis a amené son lot de jugements moraux à l'encontre des malades, les maladies vénériennes étant associées à des pratiques sexuelles déviantes.

Il fallut aussi attendre des avancées techniques et l'accumulation de nouvelles connaissances telles que les précisions apportées par Morgagni, l'utilisation du spéculum par Ricord, le recours à des techniques expérimentales introduites par Swediaur et précisées principalement par Hunter, Bell, Tongue, Hernandez et Ricord afin d'aider les médecins à comprendre les maladies vénériennes. La notion de porteur asymptomatique mais contagieux était inconnue à l'époque. La croissance de l'hôpital de Paris a permis à Ricord d'avoir un nombre suffisant de patients pour étayer ses recherches (26, 35-47).

On comprend que cette controverse, ayant amené des oppositions franches, s'inscrit dans un contexte de pathocénose bouleversée par l'arrivée de la syphilis, ayant pour conséquence une profonde perturbation sociétale et nécessitant l'acquisition de nouvelles connaissances, technologies et méthodes d'analyse afin de permettre une compréhension suffisante des maladies pour répondre adéquatement aux nouveaux enjeux. Ce débat marque aussi l'avènement de la démarche clinique comme moyen d'obtenir de nouvelles connaissances permettant de faire progresser la médecine.

## Deuxième partie : Neisseria gonorrhoeae

---

Dans cette deuxième partie du mémoire, nous étudierons les grandes étapes qui ont permis de voir la blennorragie comme une maladie à part entière et la détermination de son agent causal. Nous dresserons un bref portrait de celui qui laissera son nom au Neisseria Gonorrhoeae, Albert Neisser. Nous nous intéresserons ensuite à l'expansion de l'infection dans le contexte de la Première Guerre mondiale et aux grands axes de réponses mis en place dans les armées engagées.

### 2.1. La blennorragie, une maladie à part entière

Au début du 19<sup>e</sup> siècle, bien que la blennorragie ait été dissociée de la syphilis, elle n'était globalement pas vue comme une maladie avec une cause spécifique et à transmission sexuelle mais comme un tableau clinique multi-causal avec le rapport sexuel comme un des moyens de contamination, d'autres agents irritants pouvant également l'occasionner. On l'a vu, Swediaur s'instille en 1805 une solution d'ammoniaque, lui occasionnant une urétrite sévère, qu'il compare à la blennorragie. Cette idée est partagée par la plupart des vénérologues de l'époque tels Ricord et Fournier. Seuls quelques médecins tels que Joseph Rollet (1824-1894) s'opposent à cette idée, voyant un agent causal unique à la blennorragie et une transmission de sujet à sujet (26). C'est la bactériologie qui va pouvoir lever cette incertitude. C'est dans un grand mouvement, lancé par Louis Pasteur (1822-1895), que s'inscrit la découverte de Neisseria Gonorrhoeae. Par ses travaux sur la fermentation, Pasteur fait comprendre au monde scientifique que chaque type de fermentation est due à un ferment spécifique. Il prolonge cette idée aux maladies infectieuses qui seraient chacune occasionnée par un germe précis. Il invente ainsi la microbiologie et sa théorie des germes et ses applications qui vont marquer un tournant historique. A partir de là, la chasse aux agents pathogènes est lancée et, entre 1870 et 1890, la plupart des germes responsables des maladies infectieuses sont découverts (lèpre, tuberculose, peste, ...).



En 1879, Albert Neisser isole l'agent étiologique dans le pus et les lésions de blennorragie (48). Nous détaillerons sa découverte plus loin. Trois ans avant lui, Emil Noeggerath (1827-1895) avait pu prouver la présence d'une forme latente de la maladie en l'observant dans les trompes de Fallope chez la femme (49).

Les premiers à obtenir une culture du gonocoque sont Leistikow et Loeffler en 1882, avant qu'en 1885, Ernst von Bumm (1858-1925) ne les imite en utilisant du sérum humain coagulé avec un succès stable. Ceci va permettre une description des aspects bactériologiques et histopathologiques du gonocoque.

En 1891, un gynécologue autrichien, Ernst Wertheim (1864-1920) arrive, grâce à des cultures pures de gonocoque, à occasionner une blennorragie chez cinq sujets qu'il infecte avec le germe, prouvant ainsi la spécificité pathologique de la bactérie. Il permet ainsi d'attribuer une cause unique et claire à la blennorragie et de clore une très longue controverse (50).

En 1885, Albert Fraenkel (1848-1916) prouve le rôle du *Neisseria Gonorrhoeae* dans la vulvovaginite infantile et en 1893 Höck confirme l'existence d'arthrites gonococciques. Vers la même époque, on comprend que l'ophtalmie néonatale, pouvant engendrer des cécités, est occasionnée par le gonocoque et que sa transmission à l'enfant se fait lors du passage par les voies génitales de la mère. Enfin les formes sévères de gonococcies telles que l'endocardite ou la septicémie sont décrites en 1896 par Thayer et Blumer. Les colorations de Gram<sup>27</sup> vont permettre de découvrir des formes non gonococciques d'urétrites bactériennes.

En 1906 Müller et Oppenheim développent un test diagnostique par fixation du complément.

Il apparaît qu'entre la moitié et la fin du 19<sup>e</sup> siècle, un énorme chemin a été parcouru dans la compréhension de la maladie et dans son acceptation comme une maladie à part entière, occasionnée par un agent étiologique spécifique (26,48-51).

---

<sup>27</sup> Mises au point par Hans Christian Gram en 1884

## 2.2. Albert Neisser

Albert Neisser naît le 22 janvier 1855 à Schweidnitz<sup>28</sup>, petite ville près de la cité universitaire de Breslau<sup>29</sup> en Prusse. Son père, Moritz Neisser (1820-1896) est un médecin de confession juive décrit par son fils comme strict et acharné au travail. Son tempérament influence fortement le jeune Albert Neisser. Sa mère étant décédée alors qu'il n'avait qu'un an, sa belle-mère l'élèvera. Durant sa scolarité, il rencontre Paul Ehrlich (1854-1915) avec qui il gardera des contacts réguliers durant toute sa vie. Par la suite, il étudie la médecine entre 1872 et 1877, année de son diplôme à l'Université de Breslau. Désireux de rester dans cette ville et, en l'absence d'un poste vacant en médecine interne, place qu'il brigait initialement, il accepte une place d'interne en dermato-vénérologie. Le service avait déjà acquis une certaine notoriété sous la direction d'Oskar Simon (1845-1882). En 1880, il obtient une place de junior à l'université de Leipzig où il restera deux ans jusqu'à ce que, à la mort inattendue de Simon, la direction du département de dermatologie de l'hôpital de Breslau lui soit proposée. Neisser a alors 27 ans, il accepte cette fonction. En 1883, il se marie avec Toni Kauffmann, issue d'une riche famille juive avec laquelle il adoptera un enfant. En 1892, il obtient sur fond privé la création d'un tout nouveau bâtiment pour son service, œuvrant à en faire un centre d'excellence durant les 34 années où il le dirigera. Il développe en parallèle une pratique privée. Ce n'est qu'en 1907 qu'il obtient le titre de professeur, sans doute parce que la vénéréologie est alors encore considérée comme une branche de moindre importance de la médecine et peut-être par un antisémitisme latent.

Neisser, grâce à l'influence de son professeur de botanique et pionnier en bactériologie, Ferdinand Cohn (1828-1898) et par sa rencontre avec le bactériologiste Carl Salomonsen (1849-1924), présent temporairement à Breslau, s'intéresse rapidement à ce domaine. C'est durant son internat, à l'âge de 24 ans, qu'il réalise sa plus fameuse découverte. Ayant appris de Cohn et Weigert l'utilisation de l'aniline pour colorer les échantillons et ayant pris connaissance des techniques de frottis développées par Koch en 1877, il utilise ces méthodes et un nouveau type de microscope à condenseur optique avec un objectif à immersion d'huile. Sur des frottis colorés au violet de méthyle, il observe de manière récurrente la présence d'un coque chez 26 adultes souffrant d'urétrites gonococciques typiques, chez deux adultes avec atteinte ophtalmique et chez sept nouveau-nés. Il ne retrouve pas ce coque chez les patients présentant des tableaux de syphilis. A cette époque, il échoue à trouver un milieu de culture adéquat.

---

<sup>28</sup> Actuellement appelée Oewidnica

<sup>29</sup> L'actuelle Varsovie

En 1882, il affine sa description du germe et lui donne le nom de gonocoque. En 1893, il cultive le germe à partir du liquide synovial d'arthrite gonococcique. Durant les années 1890, on émet encore des réserves sur sa découverte devant la difficulté à inoculer le germe à des animaux de laboratoire.

A la même époque, il s'intéresse aussi à la peste. Un médecin norvégien, Gerhard Armauer Hansen (1841-1912) publie en 1874 un article, traduit l'année suivante en anglais, où il déclare avoir probablement découvert l'agent étiologique de la peste. Il avait pu observer la récurrence d'une bactérie dans les lésions des patients atteints mais n'avait pas réussi à isoler et cultiver le germe, l'empêchant de prouver formellement son observation. Son travail est accueilli avec un grand scepticisme. Ayant très probablement lu l'article, Neisser se rend en 1879 en Norvège, où la lèpre était endémique et il y visite plusieurs léproseries. Lors de ce voyage, il rencontre Hansen avec qui il examine de nombreux patients. Hansen lui donnera des biopsies cutanées, des échantillons d'organes infectés et des coupes non colorées. De retour à Breslau, il utilise ce matériel et réalise des colorations à la fuchsine et au violet de gentiane avec succès. Il peut démontrer la présence d'un bacille dans chacune d'entre elles. En octobre de la même année, il publie ses découvertes dans un journal local. Hansen réagit quelques mois plus tard afin de défendre sa paternité sur la découverte, reconnaissant la priorité de Neisser sur la coloration de la bactérie mais en accordant le crédit aux nouvelles connaissances amenées par Koch. L'année suivante, Neisser répond à Hansen, dans le même journal, que, s'il ne nie pas que c'est ce dernier qui a réalisé les observations préliminaires, c'est bien lui-même, ayant pu colorer le germe, qui doit recevoir les crédits pour avoir été le premier à prouver formellement son existence. Cette dispute avec Hansen marquera profondément Neisser qui considère sa description du bacille de la peste comme sa plus grande découverte, alors même que la postérité retiendra le nom de son concurrent comme le découvreur de son agent causal. Il continue ses recherches sur la peste jusqu'en 1886.

Dans les années 1890, Neisser étudie la syphilis. Depuis 1850, différentes expériences avaient été réalisées afin de comprendre mieux sa contagion et de déterminer si une immunisation préventive était possible. Pour cela, des lésions de syphilis secondaire avaient été injectées à des sujets sains dans le but de vérifier leur pouvoir contaminant. Le résultat fut désastreux pour les patients ainsi infectés. Malgré cela, les expériences humaines continuèrent jusqu'à la fin du siècle. Progressivement l'opinion publique fut de plus en plus défavorable à ces pratiques, remettant par la même occasion la jugée toute puissance des professeurs d'université en question. C'est dans ce climat que Neisser réalise son expérience la plus controversée.

A l'époque, on suspectait qu'une bactérie était l'agent causal de la syphilis mais on n'avait pu jusqu'alors le prouver formellement. Il n'existait pas non plus de test diagnostique sérologique. Neisser pense alors que la maladie pourrait être améliorée et même évitée, par l'injection de sérum de patients syphilitiques ne contenant pas la bactérie. Il inocule dans un premier temps du sérum de patients à un stade avancé de la maladie à des patients eux aussi atteints de syphilis mais à un stade précoce. La maladie ne s'est pas vue ainsi améliorée. Il décide alors d'injecter par voie sous-cutanée le sérum de patients au stades précoces de la maladie à trois de ses patientes, deux présentes dans son service pour des pathologies cutanées et une pour une gonorrhée mais toutes trois exemptes de syphilis et aucune ne développe par la suite la maladie. Persuadé d'être sur le point de trouver un moyen de prévention efficace contre une des pathologies les plus craintes, il injecte du sérum de patients syphilitiques en intraveineux à quatre prostituées âgées de 17 à 20 ans, les considérant comme à très haut risque d'attraper sexuellement la maladie. Les quatre développèrent rapidement des signes de syphilis secondaire et Neisser déclare sa méthode d'immunisation prophylactique inefficace. Il publie ses recherches en 1898. Lorsque son article se fait connaître, une protestation publique a lieu, l'accusant d'avoir rendu malade des enfants en dehors de l'obtention de leur consentement ou de celui de leur représentant légal. Ces clameurs arrivent jusqu'au parlement et en mars 1890, une procédure disciplinaire est entamée à son encontre. Neisser, persuadé de la validité de sa démarche, écrira plus tard que, bien que ses injections aient pu potentiellement causer du tort, il était convaincu que les prostituées avaient contracté la maladie par voie sexuelle. Malgré son plaidoyer et le soutien de nombreux collègues, il est reconnu coupable. Cependant, sans doute par l'intervention du ministre chargé des sciences, Friedrich Althoff (1839-1908), il s'en sort avec une simple réprimande officielle et une amende de 300 marks ; sa position académique n'est pas remise en cause.

Il continue malgré tout ses recherches sur la syphilis les années suivantes. En 1904, son laboratoire montre que l'agent pathogène de la syphilis n'est pas filtrable. En 1903, Metchnikoff (1845-1916) et Roux (1853-1933) avaient réussi à infecter des chimpanzés par l'agent pathogène toujours inconnu de la syphilis. Neisser se charge de confirmer leur découverte. Dans ce cadre, il finance sur fond privé un voyage à Java en 1905, ce qui lui permet de définir le type de singe le plus facilement infecté, la période d'incubation de la maladie chez l'animal et les organes desquels les tissus prélevés sont les plus susceptibles de transmettre l'infection. Il peut aussi démontrer que l'absence de développement d'une syphilis secondaire ne signifie pas une absence de dissémination de l'agent pathogène.

Durant cette année, à Berlin, Fritz Schaudinn (1871-1906) et Erich Hoffman (1868-1959) découvrent le spirochète, *Treponema pallidum*, agent causal de la syphilis. Neisser décide alors de prouver cette découverte, avec succès tant chez l'animal que chez l'homme. Il part à Java une seconde fois, cette fois-ci sur fonds gouvernementaux, afin d'affiner ses recherches sur les singes et dans l'objectif de transmettre la maladie à d'autres animaux. Il y arrive sur le cochon d'Inde, sujet d'étude plus facile en laboratoire. Il s'essaye ensuite à nouveau au développement d'un moyen d'immunisation préventive, sans succès, concluant qu'aucune technique immunologique ne peut prévenir la syphilis. Neisser, lors d'une rencontre avec August von Wassermann (1866-1925) en 1905 à Berlin, a l'idée d'appliquer la découverte d'Octave Gengou (1875-1957) et Jules Bordet (1870-1961), qui avaient inventé le test par fixation du complément pour l'identification du *Vibrio cholerae*, à la syphilis. Lorsque Wassermann développe son test, Neisser l'essaye dans sa pratique et en fait la défense, et ce, malgré une spécificité et une sensibilité non optimale<sup>30</sup> et le scepticisme de ses collègues. Concernant la thérapeutique, il utilise largement le mercure contre la syphilis, bien qu'il le voie comme bactériostatique et non pas bactéricide. Il accueille l'arrivée de l'arsenic thérapeutique avec réserve mais en devient toutefois un ardent partisan, lui voyant une action bactéricide.

Neisser, durant toute sa carrière, s'intéresse à l'impact des maladies vénériennes sur la santé publique. Dans un article de 1890, il considère ses patientes prostituées comme des personnes malades physiquement mais aussi souvent psychologiquement, conseillant de ne pas les rejeter mais de les prendre en pitié. Entre 1886 et 1888, les statistiques du taux d'admission pour gonorrhée dans son service de vénérologie à Breslau montrent une augmentation, passant de 9,3% à 54% des admissions totales. Cette majoration est, selon Neisser, due à un meilleur diagnostic grâce aux analyses des sécrétions au microscope. A l'époque, les patients hospitalisés pour une gonorrhée restaient en moyenne plus d'un mois. Ceci amenait des difficultés pécuniaires à l'hôpital, la médication per os et par instillations ayant un coût non négligeable, en plus de son efficacité modérée. Neisser tient durant sa carrière de nombreuses statistiques sur la prévalence de la gonorrhée et le coût de sa prise en charge. Il insiste régulièrement dans ses prises de parole sur la gravité de la maladie, de par sa fréquence et son impact financier, et réclame qu'elle soit considérée comme un enjeu majeur de santé publique. Il plaide pour des cliniques publiques accessibles à tous les malades, pour une régulation volontaire et non répressive de la prostitution et pour une meilleure éducation à la santé.

---

<sup>30</sup> Environ 70% de positivité du test chez des sujets présentant des signes cliniques évidents de la maladie

Durant les dernières années de sa vie, il publie régulièrement des articles au sujet du contrôle des maladies vénériennes dans la population civile et aussi militaire.

La fin de vie de Neisser est marquée par des problèmes de santé. Une fracture à la hanche en 1911 le laisse boiteux. Il souffre de nombreuses crises de coliques néphrétiques et d'un diabète de type 2. Son épouse décède en 1913. Cette perte le touche fortement. Opposé à la guerre qui se prépare, il travaille d'autant plus, sans doute au détriment de sa santé. On lui pratique une néphrolithotomie en 1916 qui se complique d'une septicémie dont il meurt le 30 juillet de la même année, à 61 ans. Décrit par ses contemporains comme un leader, acharné au travail à l'image de son père, méticuleux et exigeant, bon professeur, il avait l'habitude de dire que, la vie l'ayant privé d'enfant naturel, ses élèves occupaient cette place. Un des premiers vénérologues à appliquer les principes scientifiques au travail clinique, il a eu une énorme influence sur le développement de sa spécialité (48,52-60).

Depuis Pasteur, le terrain était fertile pour la découverte du gonocoque mais Neisser eut le mérite d'être celui qui utilisa la bonne méthode au bon moment. Son histoire est celle d'un expérimentateur, à la pointe des connaissances de son temps, ayant à cœur de faire progresser les connaissances médicales, quitte parfois à manquer d'éthique. En ce qui concerne l'infection à gonocoque, non content d'avoir isolé l'agent causal, il a travaillé à une meilleure compréhension de la maladie mais l'a aussi placée dans un contexte social, où la santé publique était au centre de ses préoccupations.

### **2.3. La Première Guerre mondiale**

La fin de vie de celui qui a donné son nom au gonocoque aura lieu dans le contexte très particulier de la Première Guerre mondiale. Les guerres précédentes avaient vu l'incidence des maladies sexuellement transmissibles augmenter fortement parmi les hommes en service. Le développement du test diagnostique de la syphilis par August von Wassermann associé à l'arrivée, depuis 1910, d'un traitement relativement efficace contre celle-ci, l'arsphénamine laissait cependant espérer aux contemporains que les maladies vénériennes allaient pouvoir être jugulées durant cette guerre. Or, tout problème de santé publique, pour pouvoir être pris en charge, nécessite la prise en compte de facteurs non médicaux. Durant la Première Guerre mondiale, l'importance d'une approche concertée et organisée de la question des infections sexuellement transmissibles devint évidente.

Les maladies vénériennes furent la première cause d'incapacité médicale évitable dans les différentes armées engagées dans la Première Guerre mondiale. Parmi celles-ci, la syphilis et la gonorrhée furent les plus présentes. Malgré son taux de mortalité infime, les symptômes de la gonorrhée étaient souvent suffisamment pénibles que pour nécessiter une longue période de récupération. La syphilis, à son stade précoce, engendrait moins de symptômes invalidants, raison pour laquelle la gonorrhée fut au centre des efforts de prévention des armées engagées. Nous le verrons plus en détail par la suite, mais le traitement contre l'infection à gonocoque à l'époque s'étendait sur plusieurs semaines, nécessitant une durée d'hospitalisation longue pour le malade. Des symptômes pénibles, un traitement long et une incidence élevée en temps de guerre ont fait de la gonorrhée un enjeu majeur pour les armées.

Les données de l'armée américaine montrent que, déjà durant la guerre d'indépendance (1775-1783), l'armée de l'Union avait dénombré plus de 100.000 cas de gonorrhée et que le taux d'admission hospitalière pour blennorragie avait culminé à 215 cas pour 1000 personnes-années<sup>31</sup>. Lors des guerres ultérieures ce taux va à nouveau augmenter, surtout lors de conflits en Asie. Durant la guerre de Corée (1950-1953), la gonorrhée représentait trois quarts des infections sexuellement transmissibles diagnostiquées dans l'armée américaine, avec un taux d'attaque dans certaines divisions atteignant 500 cas pour 1000 personnes-années. Lors de la guerre du Vietnam<sup>32</sup> (1955-1975), on calcula des taux allant jusque 300 cas pour 1000 personnes-années, les troupes stationnées en Thaïlande atteignant 500 cas pour 1000 personnes-années. Le taux de concomitance avec les troupes stationnées aux États-Unis était de 26 cas pour 1000 personnes-années. On comprend, à la lumière de ces chiffres, l'importance d'une action préventive pour les armées (61,62).

Vu le mode de transmission sexuel de la gonorrhée, le moyen de prévention le plus évident pour garder les troupes aptes au combat était l'éviction de tout contact sexuel. Une prophylaxie mécanique et chimique existait déjà à cette époque. Certaines formes de préservatifs semblent très anciennes, mais c'est réellement au 18<sup>e</sup> siècle que le préservatif moderne, fabriqué à partir d'intestin de mouton ou de vessie de porc est utilisé plus régulièrement. Vers 1875, le préservatif en caoutchouc apparaît en Angleterre. La révolution industrielle et la production massive du caoutchouc rendaient le préservatif peu coûteux et efficace. Le 20<sup>e</sup> siècle verra se développer les préservatifs en latex. La prophylaxie chimique consistait en l'utilisation post-coïtale d'agents désinfectants locaux.

---

<sup>31</sup> Le taux d'attaque ou d'atteinte représente l'incidence cumulative de l'infection sur une période déterminée

<sup>32</sup> 1955 à 1975 mais avec intervention militaire américaine plus massivement à partir de 1965

Le Mercurochrome par exemple était appliqué sur les parties génitales pour son action antiseptique ; des instillations intra-urétrales et intra-vésicales de permanganate de potassium étaient aussi fréquemment conseillées.

La mobilisation massive d'une population masculine jeune en 1914, a amené une majoration des relations sexuelles extraconjugales avec une augmentation, dans toutes les forces armées engagées, des cas de gonorrhée. Les infections étaient surtout présentes chez les militaires stationnés loin des lignes de front, où l'accès à des travailleuses du sexe était plus facile. Face à cette menace, les grandes puissances ont réagi chacune à leur manière, en fonction de critères scientifiques mais aussi économiques, religieux, culturels et politiques.

C'est l'Empire allemand<sup>33</sup> qui affichera le taux le plus faible d'infections sexuellement transmissibles contractées durant cette guerre. Le conflit de 1870 leur ayant laissé une expérience récente, l'Allemagne choisit de partir du principe que leurs soldats auraient, qu'on les y autorise ou non, de toute façon des rapports sexuels durant leur service. Ils mirent alors en place un plan de contrôle des maladies vénériennes en fournissant des bordels supervisés, des préservatifs, des moyens prophylactiques chimiques post-coïtaux, de façon réglementée et sans risque de pénalité pour le soldat. Ceci s'établit sur fond de volonté de préserver une jeunesse saine, ne ramenant pas d'infection à leur retour et capable d'accroître la population du pays<sup>34</sup>. Les soldats avaient le droit de fréquenter ces bordels réglementés, la police civile et militaire réprimant activement les autres bordels (62).

L'Empire austro-hongrois, deuxième grande armée des puissances centrales, opta pour une politique différente en ce qui concerne la régulation des infections sexuellement transmissibles. Au début de la guerre, elle fit interdire les bordels professionnels et la prostitution amateur et donna pour instruction aux soldats d'éviter tout contact avec les femmes des pays occupés, supposées être massivement porteuses de maladies vénériennes. La guerre avançant, le taux d'infections sexuellement transmissibles parmi leurs soldats augmenta en flèche. Les officiers durent alors instaurer des examens physiques pour détecter les hommes infectés et purent dans certains cas leur fournir des moyens prophylactiques pré et post-coïtaux. Ils mirent en place des trousseaux de prophylaxie individuelle contenant un savon antiseptique, une pommade au nitrate d'argent et un crayon styptique pour le traitement des plaies. L'absence d'un plan clair et cohérent de contrôle des maladies sexuellement transmissibles se traduisit par un taux élevé de gonorrhée parmi les troupes austro-hongroises (61).

---

<sup>33</sup> Régime politique de l'Allemagne de 1871 à 1918

<sup>34</sup> Tenant compte du risque d'infertilité que peut engendrer les complications de l'infection à gonocoque



En France, les maisons de tolérance, bordels autorisés, étaient marqués d'une lanterne rouge dans les villes depuis l'époque napoléonienne. L'armée française s'attendait à ce que les soldats aient recours aux prostituées quoi qu'il en soit et prolongèrent leur système déjà existant de bordels supervisés. Ils exigèrent que les femmes soient enregistrées et régulièrement examinées afin d'exclure celles présentant des signes d'infection sexuellement transmissible. Malgré cette prostitution organisée, un nombre important de soldats français avaient des relations sexuelles en dehors des bordels contrôlés et des préservatifs furent alors distribués gratuitement dans certaines régions. Des brochures, fournissant des conseils pour éviter au mieux le risque d'infection par l'utilisation adéquate du préservatif, par un nettoyage correct des organes génitaux avant et après le rapport à l'aide d'eau savonneuse et par l'application post-coïtale d'antiseptiques locaux, eux aussi disponibles, furent distribuées.

En 1916, une commission de prophylaxie des maladies vénériennes fut mise en place avec un contrôle accru des bordels officiels et un examen approfondi des soldats et des prostituées les fréquentant. Des centres de traitement étaient alors installés à proximité de ces bordels, les médecins ayant pour mission de vérifier le bon nettoyage post-coïtal des organes génitaux des soldats. Un film fut aussi diffusé, montrant les risques pris lors de rapports sexuels avec des prostituées sans licence. Lorsque les Américains demandèrent aux Français d'éloigner les bordels des soldats, le mécontentement fut tel que le Premier ministre français marqua initialement son désaccord. Une réunion fut organisée entre les personnels de santé américain et français. Les Américains voyaient comme trop peu efficace l'examen clinique comme seul moyen de dépistage et expliquèrent en outre être surpris par le manque d'hygiène des médecins français lors de ces examens cliniques. La politique française concernant la prévention des infections sexuellement transmissibles fut globalement un succès, avec un nombre d'infections moindre que la plupart des autres grandes puissances (61,63).

La Grande-Bretagne, à l'aube de la guerre, était encore sous l'influence du *Contagious Disease Act* de 1864, établi après la guerre de Crimée (1853-1856), au cours de laquelle la gonorrhée et la syphilis avaient ravagé leur armée. Selon cet acte, une prostitution supervisée était tolérée mais les femmes soupçonnées d'avoir une maladie vénérienne pouvaient être mises en quarantaine et hospitalisées sans leur consentement. En 1886, sous la pression des groupes de défense des droits des femmes, l'acte fut abrogé mais il gardera une lourde influence sur l'armée britannique. Fin du 19<sup>e</sup> siècle, un élan de réforme morale encourageait le peuple à résister à la gloutonnerie, l'ivresse et les plaisirs de la chair et une attention particulière était portée à réduire l'incidence des infections sexuellement transmissibles parmi les soldats.

Les moyens principalement utilisés pour y parvenir furent l'éducation et les activités de loisir. Des bibliothèques, des ateliers, des salles de sport étaient mises à disposition des soldats, dans le but de garder la jeunesse anglaise occupée physiquement et intellectuellement, loin des considérations charnelles. On estime que la syphilis touchait jusqu'à 10% de la population britannique urbaine d'avant-guerre et que la gonorrhée avait une prévalence encore plus élevée. La stigmatisation des personnes atteintes compliquait d'autant plus la prise en charge des maladies vénériennes. Lors de la mobilisation de 1914, la vertu et la maîtrise de soi, afin de protéger les proches restés à la maison des infections sexuellement transmissibles, furent publiquement vantées aux soldats. Cependant, peu de mesures concrètes furent mises en place. Des médecins, des aumôniers et des commandants donneront des conférences sur les maladies vénériennes, mais, afin de ne pas donner l'impression de cautionner le vice, aucun moyen prophylactique ne sera remis aux soldats au début de la guerre. Le soldat qui signalait son infection pouvait être placé dans une salle de traitement distincte des autres malades souffrant de maladies jugées plus honorables. Une retenue sur salaire des frais médicaux pouvait avoir lieu. Même si ces mesures n'étaient pas toujours appliquées, on comprend que de nombreux soldats préféreraient cacher une infection à gonocoque jusqu'à ce que les symptômes soient trop pénibles pour tenir. Cependant, la loi militaire britannique permettait de poursuivre un soldat ayant caché une infection sexuellement acquise. Durant la guerre, les cas de syphilis et de gonorrhée augmentant très fortement parmi leurs rangs, l'armée anglaise autorisa, en France, l'utilisation des bordels officiels français et ouvrit même ses propres bordels au Havre et à Cayeux-sur-mer. Cependant, en 1918, sous la pression de l'Église, l'accès aux prostituées fut à nouveau interdit, malgré la colère des Français. Ces mesures resteront en place jusqu'à la fin de la guerre. Cette absence de politique cohérente, basée sur la répression, condamnant un soldat ne déclarant pas la maladie, mais le stigmatisant s'il se faisait traiter, autorisant par période le recours aux prostituées avant de l'interdire à nouveau, amènera un taux extrêmement élevé de gonorrhée dans l'armée britannique (61, 64-70).

Le cas des Dominions<sup>35</sup> est intéressant. Les troupes néo-zélandaises et australiennes surtout ont souffert d'un nombre élevé de gonorrhée et de syphilis durant la guerre. A leur arrivée en Grande-Bretagne, les soldats furent en contact direct avec un nombre important de prostituées professionnelles et amateurs. Si on ajoute à l'équation la réticence des Britanniques à fournir tout moyen de prophylaxie aux troupes, on comprend pourquoi le Premier ministre néo-zélandais a dû demander personnellement la distribution de moyens de protection à ses troupes.

---

<sup>35</sup> États indépendants membres de l'Empire britannique

Fin 1914, la Force Impériale Australienne (AIF) est formée et arrive d'Australie en Égypte où une vague d'infections sexuellement transmissibles se propage suite à la fréquentation des bordels d'Alexandrie et du Caire. Ceci poussa l'AIF à déplacer sa base dans le désert, plus près du canal de Suez. Entre janvier 1915 et mars 1916, 1352 soldats ont été renvoyés en Australie pour être traités des conséquences d'une maladie vénérienne, soit 12% des soldats rapatriés pour raison médicale. Lorsque l'AIF partit pour le front occidental, le taux d'infections sexuellement transmissibles diminua grâce à l'accès accru aux moyens de prophylaxie (61,71). Aux États-Unis, le début du 20<sup>e</sup> siècle avait vu la montée du mouvement progressiste<sup>36</sup> influencer l'attitude des Américains à l'égard du sexe et des infections sexuellement transmissibles. Une classe moyenne plus éduquée voyait comme nécessaire la prise en charge des mœurs et des maladies y étant liées dans les classes moins aisées. Les progressistes mettaient la responsabilité civique au centre de leurs idéaux, y voyant un lien direct avec le bien-être de la nation. La notion d'hygiène sociale, mélange d'éducation et de morale était prépondérante, prônant l'arrêt de la prostitution et l'abstinence hors contexte conjugal. L'accès à des activités intellectuelles et sportives était vu comme un moyen de lutter contre les maladies vénériennes. La crise à la frontière mexicaine de 1910 à fin 1916 avait vu le nombre de maladies sexuellement transmissibles exploser dans l'armée américaine, rendant le public plus réceptif aux idées de ce mouvement. Le comité d'activité des camps d'entraînement fut créé dans ce contexte pour protéger la jeunesse américaine incorporée dans l'armée nationale. Des affiches, brochures et autre matériel d'information furent distribués dans les camps d'entraînement, vantant les bénéfices de l'abstinence. Des activités jugées saines furent organisées durant les temps libres et un contrôle des sorties afin d'éviter l'accès aux lieux de plaisir fut mis en place. Une zone d'exclusion des bordels de 5 miles<sup>37</sup> autour des camps fut imposée et les femmes suspectées d'être porteuses d'une maladie vénérienne furent placées dans des centres de détention. En 1916, quand l'armée américaine se rendit compte du nombre d'incapacités liées à la gonorrhée et à la syphilis chez leurs alliés, elle décida de mettre en place un accès à une prophylaxie chimique post-coïtale via des postes médicaux. Elle ne délivrera pas de trousse prophylactique individuelle aux soldats, de peur d'une réaction négative de la population. Les soldats qui contractaient une maladie sexuellement transmissible étaient passibles de la cour martiale. Les préservatifs n'étaient pas distribués gratuitement, et même si par endroit leur achat était facile, une méconnaissance de leur utilisation laissait le risque d'infection élevé.

---

<sup>36</sup> Encore appelée ère progressiste, correspond à une période de l'histoire des États-Unis allant des années 1890 aux années 1920, souvent associée aux années de présidence de Théodore Roosevelt

<sup>37</sup> Équivaut à environ 8km

Les commandants étaient tenus responsables des maladies vénériennes contractées dans leurs unités et un contrôle systématique des soldats fut recommandé. Des brochures, des conférences et des films furent présentés aux soldats, les exhortant à rester purs pour leur famille et leur patrie mais aussi à venir chercher une prophylaxie post-coïtale en cas d'écart moral. Après la guerre, avant le retour au pays, les soldats étaient inspectés une dernière fois et ceux atteints d'une infection sexuellement transmissible se voyaient forcés de rester en France pour y être traités. Enfin, chacun recevait un tract expliquant les symptômes des maladies vénériennes lui demandant, de retour au pays, d'inculquer ces valeurs d'hygiène sociale à la société civile (61,72-75).

On constate que se sont développés deux axes principaux pour réduire le risque occasionné par les infections sexuellement transmissibles durant la Première Guerre mondiale avec des choix différents des parties engagées et des conséquences diverses sur la régulation des infections.

Le premier axe fut la tolérance ou la répression vis-à-vis de la sexualité des soldats. La France et l'Allemagne ont choisi d'accepter les comportements sexuels de leurs soldats avec la mise en place de bordels supervisés, tandis que l'Angleterre choisissait au début de la guerre d'interdire tout rapport sexuel, adoptant des mesures punitives envers les soldats infectés. L'armée américaine choisit de définir une zone d'exclusion, interdisant tout bordel 5 miles autour des lieux où étaient stationnés leurs soldats. Le plus souvent, des mesures intermédiaires ont été privilégiées, avec sans doute parfois une certaine ambiguïté dans le message transmis. Le dépistage des femmes au contact des soldats, leur mise en quarantaine en cas d'infection et un traitement forcé fut très largement réalisé.

Le deuxième axe fut celui de la prophylaxie. L'Allemagne décida de mettre en place une approche intégrant éducation des soldats, dépistage précoce et accès facile à des mesures prophylactiques chimiques et mécaniques. L'armée américaine par exemple, de peur de l'opinion publique, décida de ne pas officiellement fournir massivement à leurs soldats de moyen de protection mécanique.

La mise en place de méthodes préventives fut fortement influencée par la vision de la société civile de l'époque par rapport à la sexualité et la prostitution.

Concernant l'efficacité de ces prises en charge, si on en croit les données accessibles, c'est l'Allemagne qui a été la moins touchée avec environ 25,5 cas d'infections sexuellement transmissibles pour 1000 combattants.

Les États-Unis arrivent deuxièmes avec 34,02 cas pour 1000 soldats, la France troisième avec 41,9 cas pour 1000 *Poilus*, l'Empire austro-hongrois quatrième avec 61 cas pour 1000 combattants.

L'Angleterre est dernière avec 173,8 cas pour 1000 soldats. Il faut nuancer ces statistiques car un certain nombre de soldats souffraient déjà d'une maladie vénérienne non diagnostiquée avant la guerre. Il semblerait que 6% des soldats américains étaient déjà atteints de l'une d'entre elles au moment de leur mobilisation. Cependant, l'armée américaine estime à environ 100.000 le nombre de leurs hommes démobilisés à cause d'une maladie vénérienne. Ceci équivaut à 7,5 millions de jours de service perdus (61).

Les dégâts occasionnés par la gonorrhée durant la guerre furent conséquents, principalement à cause de l'incapacité des militaires atteints à exercer leurs fonctions. De par son incidence élevée, elle devint un enjeu majeur pour l'efficacité des troupes. La nécessité d'établir des mesures concrètes de prévention dans les armées apparut primordiale, même pour les pays initialement plus réticents. Après la guerre, l'importance de la mise en place de moyens pour réguler ces infections dans la société civile devint évidente. Les États-Unis par exemple créèrent en 1918 une division des maladies vénériennes au sein du service de santé publique (61-75).

A la fin de la guerre, la gonorrhée est bien considérée comme une maladie à part entière, ses enjeux de santé publique sont compris et une thérapeutique existe. Cependant, les traitements sont encore dangereux et nécessitent une prise en charge longue et coûteuse. Les méthodes diagnostiques en sont à leurs balbutiements et une approche globale des maladies vénériennes dans la société civile doit encore être mise en place.

## Troisième partie : l'antibiothérapie

---

Dans cette troisième partie, nous nous intéresserons, après une brève révision historique des premiers traitements de la gonorrhée, au développement d'antibiotiques efficaces contre l'infection à gonocoque et leur contexte d'apparition durant la Deuxième Guerre mondiale. Nous nous arrêterons ensuite aux résistances acquises par le gonocoque face aux différentes antibiothérapies utilisées. Nous parlerons de la mise en place de systèmes de surveillance face à la propagation des germes résistants, pour terminer par les enjeux actuels et les perspectives futures concernant l'infection à gonocoque.

### 3.1. La thérapeutique jusqu'à la fin de la Deuxième Guerre mondiale

#### 3.1.1. *Les thérapies avant les antibiotiques*

Durant l'Antiquité, on retrouve des traces d'un nombre très varié de prises en charge thérapeutiques des symptômes urologiques. Parmi celles-ci on retiendra, outre l'utilisation de fiente de colombe ou de sirop de rosat, diverses formes de purgatifs et des saignées. Pour les écoulements urétraux, Rhazès proposera dès le 9<sup>e</sup> siècle, des instillations d'eau mélangée à du miel ou de lait de chèvre, de vache ou de femme.

En ce qui concerne la prévention, l'école de Salerne dès le 11<sup>e</sup> siècle insistera sur la notion d'hygiène, recommandant le lavage des parties génitales à l'eau vinaigrée avant et après chaque rapport sexuel, ainsi que la miction post-coïtale. L'Église mettra en avant l'abstinence comme meilleur moyen d'éviction des maladies vénériennes.

A l'inverse, certains conseilleront l'acte sexuel comme moyen thérapeutique. Richard de Morins (1161–1242) pense qu'un rapport vaginal prolongé peut réduire l'inflammation de la verge. Ercole Sassonia (1551-1607) au 16<sup>e</sup> siècle, écrit que de nombreux Vénitiens se débarrassaient de leur gonorrhée débutante en ayant des rapports sexuels avec des femmes de peau noire. Il déclara aussi avoir observé des cas de guérison après un rapport vaginal avec une vierge. Samuel Hafenreffer (1587-1660) conseille, lui aussi, le rapport sexuel avec une vierge pour guérir l'urétrite.

Jean Fernel au 16<sup>e</sup> siècle proposera des lavages urétraux à l'aide d'un siphon, d'une sonde ou par l'introduction de bougies de cires dans l'urètre. Durant la pandémie de syphilis, le mercure sera essayé per os puis en intra-urétral pour traiter les urétrites. Au cours du 19<sup>e</sup> siècle, l'instillation d'huiles balsamiques puis, à partir de 1892, de permanganate de potassium sera préconisée. Neisser conseillait encore le lavage urétral comme meilleur traitement. Jules Janet (1861-1945) développa, en 1892, différents protocoles de traitement local par lavage de l'urètre. Il inventa une seringue avec embout en mousse avec laquelle il instillait sous pression des solutions à base de permanganate de potassium. Ce traitement était habituellement répété plusieurs fois par jour, sur environ quatre semaines, avec un succès certain. On l'utilisa aussi de manière préventive, après un rapport sexuel jugé à risque. Cette prise en charge n'empêchait cependant pas le développement de symptômes extra-génitaux, de complications tardives et pouvait aussi être la cause d'urétrites induites. Durant la Première Guerre mondiale, l'augmentation massive des infections sexuellement transmissibles accrut le sentiment d'urgence à trouver une thérapeutique plus efficace. Des instillations de nitrate d'argent s'avèrent trop toxiques et furent rapidement remplacées par le protargol, mieux toléré. Il était habituellement injecté dans l'urètre deux fois par jour durant cinq jours avec un certain succès sur les urétrites (26, 76, 77).

En ce qui concerne la thérapeutique per os, deux dérivés de plantes étaient fort répandus au 19<sup>e</sup> siècle, le cubèbe et le baume de copaïba. Ils étaient utilisés pour les symptômes aigus mais aussi pour les formes chroniques de gonorrhée. Le cubèbe, épice d'origine indonésienne était séché puis réduit sous forme de poudre qui était ingérée par le malade. Le baume de copaïba était extrait d'un arbre d'origine sud-américaine ; l'Europe l'importait alors largement afin de réaliser des préparations pour le traitement du gonocoque. Ces dérivés de plantes pouvaient tarir un écoulement urétral mais leur toxicité gastro-intestinale les rendait dangereux. Différentes mixtures de ces produits ont été essayées afin de réduire les effets secondaires. Freeman Josiah Bumstead (1797-1868) en 1861, décrit l'utilité de ces traitements, principalement pour leur efficacité sur les symptômes urétraux et surtout dans les infections récentes. Il nuance leur effet sur les localisations extra-urétrales de la gonorrhée mais note qu'en l'absence de thérapeutique plus efficace, ils gardent une place de choix avec les instillations dans le traitement de l'infection à gonocoque (76,77,78).

Dans les années 1890, après la découverte de l'agent causal par Neisser et au vu du succès des immunothérapies sur différentes infections, des essais de vaccinations et de sérothérapies contre le gonocoque eurent lieu. Le développement d'un sérum anti-gonococcique fut d'abord essayé par De Christmas en 1897, puis par Wassermann en 1906, sans succès. A New-York, le département de la santé produisit un vaccin en 1910, recommandant son injection tous les deux jours pour une période de deux mois.

En 1916, une étude fut réalisée sur des patients déjà atteints de gonorrhée à qui on injecta un gonocoque préalablement tué. Une amélioration des arthrites fut observée mais aucun changement notable ne fut constaté sur les plaintes urologiques. L'effet sur l'arthrite était dû, selon les auteurs, plus à la fièvre induite par l'injection que par un effet spécifique du traitement. Les vaccins et sérums contre l'infection à gonocoque seront encore étudiés jusqu'à nos jours, mais sans succès net jusqu'à présent (76,79).

Fin du 19<sup>e</sup> siècle, la recherche d'agents antibactériens était lancée. Le mercure, déjà connu, mais aussi des dérivés d'arsenic, d'antimoine, de bismuth et d'or furent étudiés. Paul Ehrlich synthétisa, début du siècle suivant, l'arsphénamine ou Salvarsan, qui s'avéra efficace contre la syphilis et dont l'utilisation se répandit largement à partir de 1911. Il étudia des dérivés de colorants tel le jaune d'acridine dans le traitement de la gonorrhée qui avait le défaut d'amener de fortes photosensibilités dans les heures qui suivaient son administration intraveineuse. La gonacrine fut ensuite essayée avec les mêmes effets secondaires. Hugh Young (1870-1945), de ses études sur le mercure, développa en 1919 la merbromine, encore connue sous le nom de Mercurochrome, comme antiseptique urinaire. Des études *in vitro* la montrèrent efficace sur le gonocoque et Young développa alors un schéma d'injections intraveineuses. La préparation et le dosage seront ajustés dans les années qui suivirent amenant moins de toxicité et plus d'efficacité. L'utilisation parentérale associée à des instillations intra-urétrales de Mercurochrome permettra de réduire la durée des symptômes de moitié tant sur la forme aiguë que sur l'expression chronique de la maladie (76,80,81).

Il semble que la chaleur, comme traitement du gonocoque, fut essayée sur les arthrites, dès le début du 20<sup>e</sup> siècle. Certains chercheurs avaient déjà constaté que de fortes fièvres pouvaient réduire les symptômes d'une gonorrhée ; Borgan et Barthelemy en parlaient dès 1893, voyant la disparition des symptômes urétraux de blennorragie après une pneumonie fébrile. En 1932, les chercheurs de l'Université de Rochester montrèrent que 99% des cultures de gonocoque étaient tuées après deux heures d'exposition à des températures de 41,5 à 42 degrés Celsius.



Ces chercheurs soumettront un groupe de vingt femmes atteintes de gonorrhée, dont deux avaient des symptômes articulaires, à quatre heures de traitement par hyperthermie. Celles souffrant d'arthrites virent leurs plaintes articulaires nettement améliorées. Suite à cette étude, différents moyens de réchauffer le corps furent essayés. La Mayo Clinic<sup>38</sup> développa un protocole où tout le corps du patient, sauf sa tête, était mis dans un cabinet de fièvre chauffé à 41°C durant quatre à six heures. Le traitement était administré tous les trois jours, cinq à six fois. Ce protocole se répandit assez bien. Les patients à risque cardio-vasculaire étaient exclus. Les chercheurs montrèrent une efficacité de 80 à 90% sur les arthrites gonococciques. Un prétraitement par Mercurochrome intraveineux était souvent utilisé avant les cures d'hyperthermie. Comme les symptômes du gonocoque sont le plus souvent génito-urinaires, certains chercheurs émirent l'idée de chauffer le pelvis à des températures supérieures à celles supportables pour le reste du corps afin d'optimiser les résultats. Des dispositifs à introduire dans le vagin ou le rectum, chauffant localement jusque 44°C furent développés et utilisés en complément du cabinet de fièvre. Ces thérapies eurent un succès certain jusqu'à l'arrivée des antibiotiques (76,82,83,84).

En ce qui concerne l'ophtalmie à gonocoque, des instillations de nitrate d'argent furent préconisées dès 1835, thérapeutique plus largement diffusée par Credé en 1884 avec une nette diminution du risque de cécité (85).

Un large éventail de recommandations thérapeutiques concernant les symptômes d'urétrite a existé depuis l'Antiquité. Après la description de son agent causal, des thérapeutiques spécifiques furent activement recherchées et différentes voies d'administration essayées. On obtint une diminution progressive de la durée de prise en charge et d'hospitalisation liées à la maladie. Un traitement des symptômes extra-génitaux de l'infection se développa, que ce soit contre l'arthrite par l'hyperthermie ou contre l'ophtalmie par le nitrate d'argent. Les premières chimiothérapies montrèrent des effets prometteurs mais leur toxicité empêchait une utilisation généralisée, amenant les traitements par instillation à être encore les plus largement répandus jusqu'à l'arrivée des antibiotiques.

---

<sup>38</sup> Fédération hospitalo-universitaire et de recherche américaine, fondée en 1889

### 3.1.2. *Les sulfamides et la pénicilline*

La révolution dans la thérapeutique contre l'infection à *Neisseria Gonorrhoeae* arriva au milieu des années 1930, lors de la découverte des sulfamides. L'enthousiasme fut énorme face à cette première chimiothérapie efficace pour se débarrasser des agents infectieux avec une toxicité nettement moindre que les moyens précédemment connus. En 1937, les premières études sur son efficacité contre la gonorrhée se montrèrent encourageantes. La clinique universitaire John Hopkins démontra cette année-là, qu'un schéma dégressif permettait de rendre une large proportion de patients asymptomatiques, déjà après quatre jours de traitement. Quelques cas de rechute furent alors constatés. Des études à plus large échelle furent réalisées montrant une nette supériorité des sulfamides par rapport aux traitements disponibles jusqu'alors. Les patients voyaient leurs symptômes disparaître plus vite et présentaient moins de récurrence avec l'antibiotique ; 80% des malades étaient guéris en trois semaines. On atteignait 90% de guérison si une deuxième cure était réalisée après un échec initial (76).

Les analogues aux sulfamides, la sulfapyridine puis le sulfathiazol arrivèrent vers 1940. Les premières études montrèrent qu'une semaine de traitement à la sulfapyridine permettait de guérir 87% des patients et 75% de ceux chez qui les sulfamides n'avaient pas fonctionné. La sulfapyridine fut rapidement remplacée par le sulfathiazol tout aussi efficace et mieux toléré.

L'impact de l'antibiothérapie sur l'incapacité liée à l'infection à gonocoque est clair. En 1941, la durée moyenne d'hospitalisation pour cette infection avait diminué, passant de 50 jours avant les sulfamides et ses dérivés, à 22 jours avec ce traitement. Les gonorrhées compliquées chez les patients hospitalisés ne représentaient plus que 6% des cas contre 28% précédemment (76,86).

Début des années 1940, on constata que la quantité de sulfamides nécessaire pour traiter les patients devait être augmentée régulièrement amenant la crainte d'une résistance progressive du germe aux sulfamides.

C'est à cette époque qu'un deuxième antibiotique fit son apparition, la pénicilline.

Dès 1943 son utilisation chez les patients ne répondant pas à une première cure de sulfamides fut étudiée par l'armée américaine. Les chercheurs observèrent un succès sur 96% des patients. Ils arrivèrent à 100% de guérison lors d'une deuxième cure. La pénicilline était, à cette époque, très difficile à obtenir. De ce fait, la recherche de la dose efficace la plus faible possible fut directement initiée. Après l'essai de différents schémas thérapeutiques, les auteurs conclurent que six injections intramusculaires de 20.000 unités de pénicilline à trois heures d'intervalle étaient une posologie suffisante.

Cette étude montra qu'un patient pouvait être guéri en 15 heures. Ceci représentait un progrès énorme dans la prise en charge de l'infection à gonocoque. La pénicilline s'avérait efficace dans de nombreuses infections jusqu'alors difficilement traitable et sa production de masse devint un enjeu majeur de la Deuxième Guerre mondiale (76,87,88).

L'arrivée des premiers antibiotiques avait engendré un enthousiasme énorme. L'espoir de pouvoir facilement traiter les patients atteints de gonorrhée était permis. L'invalidité liée à la maladie se voyait nettement réduite début des années 1940 grâce aux sulfamides puis à la pénicilline, avec des hospitalisations de plus en plus courtes et une diminution des cas de gonorrhée compliquée.

### 3.1.3. *La Deuxième Guerre mondiale*

C'est dans un contexte de découverte récente de nouveaux moyens thérapeutiques contre les maladies infectieuses que survint la Deuxième Guerre mondiale. Le paradigme avait changé depuis peu grâce aux sulfamides. Les soldats engagés avaient grandi dans un monde où les maladies infectieuses étaient souvent fatales et les moyens thérapeutiques peu efficaces. Les guerres précédentes voyaient les pathologies infectieuses représenter une des causes principales de mortalité parmi les soldats. Un simple éclat d'obus pouvait s'avérer fatal si une infection de la plaie avait lieu. Cependant, fin des années 1930, le Prontosil<sup>39</sup> avait soigné le fils du Président Franklin Roosevelt et se montrait efficace contre des maladies telles que la scarlatine ou la pneumonie, amenant un engouement énorme à travers le monde. Les soldats américains partirent à la guerre avec l'idée que les sulfamides pourraient les préserver de la plupart des infections et un accès massif à ceux-ci fut une des priorités au début de la guerre. Une grande partie des troupes ira au front avec des comprimés et de la poudre de sulfamide dans la poche. Les maladies vénériennes étaient une des principales causes d'invalidité des soldats durant les guerres précédentes, malgré la mise en place progressive de stratégies de prévention. Le souvenir de la Grande Guerre et du fléau que la gonorrhée avait représenté durant celle-ci était encore bien présent dans l'esprit des différentes armées engagées (89).

---

<sup>39</sup> Nom commercial du chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, un sulfamide

Aux États-Unis, dès 1940, l'armée, le service de santé publique<sup>40</sup> et l'American Social Hygiene Association<sup>41</sup> décidèrent de coopérer pour prévenir la propagation des infections sexuellement transmissibles parmi les soldats américains. L'accent fut alors mis sur la répression de la prostitution, l'éducation sexuelle, la tenue de données statistiques, l'encouragement des malades à venir chercher des soins médicaux et l'accès rapide à un traitement efficace : les antibiotiques.

Il s'ensuivit une utilisation massive de sulfamides durant la guerre pour le traitement de toutes les pathologies infectieuses mais aussi parfois, en prévention de celles-ci. En ce qui concerne la gonorrhée, certains soldats, après un rapport à risque, ont pu être tentés de prendre un traitement de sulfamides avant la survenue de symptômes. L'impact qu'a eu cette consommation généralisée de sulfamides est difficile à évaluer dans sa globalité mais elle a amené une réduction du nombre de morts par maladie infectieuse et une diminution nette des invalidités liées à l'infection à gonocoque. On l'a vu, les sulfamides permettaient de réduire de moitié la durée moyenne d'hospitalisation pour une gonorrhée et diminuaient largement les formes compliquées de l'infection. Cette utilisation massive a aussi joué un rôle central dans l'apparition de souches résistantes. En 1941, on constatait déjà un nombre conséquent de patient ne répondant pas à deux cures d'antibiotiques. Durant toute la guerre, les doses utilisées pour traiter les patients atteints de gonorrhée durent être régulièrement augmentées. On se rendit compte aussi à cette époque que les sulfamides n'étaient pas efficaces sur toutes les infections et que leur poudre ne prévenait pas toute surinfection de plaie. Cependant l'impact psychologique positif des sulfamides sur les soldats, associé à un faible coût de production et une facilité d'obtention fut aussi pris en compte et le médicament resta largement distribué dans l'attente d'un nouveau traitement (90-94).

Vers 1943, les résultats prometteurs de la pénicilline, soutenus par un emballement médiatique autour de celle-ci poussèrent les entreprises et les gouvernements alliés à investir des dizaines de millions de dollars dans la recherche et sa production à grande échelle. Cette même année, les hôpitaux militaires américains s'intéressèrent à son utilisation dans le traitement du gonocoque chez les patients résistants aux sulfamides. Malgré les impuretés et la difficulté à estimer précisément le dosage administré, les premiers résultats furent très encourageants, allant de 96% de guérison en une cure à 100% lors d'un deuxième traitement.

---

<sup>40</sup> Public Health Service, fondé en 1798

<sup>41</sup> Fondée en 1914, organisation privée, réunion de l'American Federation for Sex Hygiene et l'American Vigilance Association, s'inscrit dans le mouvement d'hygiène sociale décrit précédemment dans le chapitre de la Première Guerre mondiale

Rapidement, un débat eut lieu afin de savoir si la pénicilline, si difficile à obtenir, devait être réservée aux blessés sur le champ de bataille ou être disponible pour les soldats infectés sexuellement. Grâce aux efforts des alliés dans son développement, la pénicilline sera de plus en plus accessible et sera disponible en première ligne lors du débarquement de Normandie. Elle sera effectivement utilisée à la fin de la guerre dans le traitement de la gonorrhée. On estime qu'entre le jour du débarquement et la capitulation allemande, environ 100.000 hommes auraient bénéficié d'un traitement par pénicilline. En face, l'Allemagne n'avait pas fourni d'effort similaire ni investi les mêmes fonds, alors même qu'elle avait ouvert l'ère des antibiotiques. Cette disparité entre les belligérants dans la disponibilité de la pénicilline, entre autres pour le traitement de la gonorrhée, a pu jouer un rôle clé pour faire pencher la balance en faveur des Alliés dans les engagements de la fin de la guerre (76,89).

Comme lors de la Première Guerre mondiale, le rôle prépondérant qu'ont joué les infections sexuellement transmissibles et principalement la gonorrhée, ainsi que la disponibilité d'un traitement rapidement efficace, ont poussé les gouvernements de l'après-guerre à mettre en place des programmes de dépistage et de traitement précoce des maladies vénériennes dans la société civile. Les documents disponibles concernant les États-Unis montrent que le développement de ces programmes a permis de réduire drastiquement le nombre de malades atteints de syphilis et de gonorrhée dans la décennie suivant la guerre. Cette diminution des maladies vénériennes a pu faire croire que la menace des infections sexuellement transmissibles allait être rapidement jugulée, ayant pour conséquence une diminution des budgets y étant alloués (92).

### **3.2. L'après-guerre : évolution thérapeutique ; programmes de surveillance et données épidémiologiques ; méthodes diagnostiques et recommandations récentes**

La mise en place de stratégies de prise en charge de la gonorrhée durant la Deuxième Guerre mondiale avait permis de limiter son impact sur les soldats. Prolongeant ceci, l'association d'un programme de santé publique et de l'antibiothérapie s'était avérée efficace dans la société civile. Malheureusement, dès 1946, des cas de résistance à de fortes doses de pénicilline étaient relatés, résistance confirmée par des tests *in vitro*. Les années suivantes ont vu cette perte de sensibilité à la pénicilline se confirmer et augmenter. Dans une étude réalisée à Toronto entre 1959 et 1967, le nombre de souches sensibles à des doses faibles de pénicilline (inférieure à 0,01 unité/ml) passait de 63% à 13%. Les souches qui ne répondaient pas à des doses élevées de pénicilline (égale ou supérieure à 1 unité/ml) passaient à 18,8% pour aucune précédemment. L'explication de cette non réponse aux sulfamides et à la pénicilline n'était pas encore connue mais la nécessité de trouver rapidement de nouveaux antibiotiques était déjà comprise (76).

#### *3.2.1. L'antibiothérapie et l'acquisition de résistances*

La révolution sexuelle des années soixante va accentuer encore le nombre de gonocoques résistants à la pénicilline, avec des premiers cas d'échec du traitement à fortes doses. C'est en 1976 que les mécanismes de résistance du gonocoque commencèrent à être appréhendés. A Londres et en Californie, des souches développant une bêta-lactamase, enzyme inactivant la pénicilline, furent découvertes. Ces souches furent de plus en plus fréquentes dans les années qui suivirent. Celles-ci semblaient provenir de l'est de l'Asie. Aux Philippines, en 1980, 30 à 40% des souches présentaient cette bêta-lactamase, pour 0,1% des souches californiennes.

Toujours en 1980, les premiers gonocoques résistants à la pénicilline sans production de bêta-lactamase furent découverts, la résistance venant d'une mutation chromosomique. En 1983, une épidémie de cette souche eut lieu au nord de la Californie. La propagation de ces germes nécessita des doses sans cesse croissantes de pénicilline pour en venir à bout et l'idée émergea dans les années 1980 que bientôt la pénicilline ne serait plus efficace dans le traitement de la gonorrhée.

Fin des années 1940, les premières alternatives à la pénicilline et aux sulfamides avaient été essayées, au départ pour soigner les patients allergiques à la pénicilline. En 1949, l'auroéomycine per os s'était avérée efficace contre le gonocoque. En 1966, 94% des souches de gonocoques répondaient bien aux tétracyclines alors même que les germes résistants à la pénicilline passaient à environ 22%. Cependant, là aussi, une majoration progressive des doses était nécessaire pour soigner les malades. On découvrit des souches présentant des résistances chromosomiques aux tétracyclines. Vers la moitié des années 1980, l'émergence d'une mutation plasmidique tetM, occasionnant une forte résistance aux tétracyclines fut relatée aux États-Unis d'abord puis en Europe, amenant ces dernières à être exclues des recommandations thérapeutiques. A l'heure actuelle, ces souches sont universellement répandues.

La streptomycine, produite naturellement par différents organismes dont les cyanobactéries fut synthétisée au début des années 1960 et commercialisée comme traitement spécifique de la gonorrhée. Elle devint l'alternative numéro un à la pénicilline. Dès 1967 une souche résistante fut découverte aux Pays-Bas, cette souche était cependant sensible à la pénicilline. Quatre ans plus tard, aux Philippines, un cas de gonocoque résistant à la streptomycine et à la pénicilline fut rapporté. En 1981, l'armée américaine l'utilisait comme premier traitement du gonocoque, mais en 1985, plus de 8% d'échappement au traitement était relaté. En Angleterre, la même constatation fut faite. Ceci amena l'arrêt de son utilisation en monothérapie comme traitement empirique dans le monde entier. De nos jours, les souches résistantes à la streptomycine sont rares, mais le traitement n'est pas disponible dans tous les pays et il est très probable qu'une utilisation de celui-ci en première intention amènerait rapidement une résistance du germe. De plus, la streptomycine n'est pas optimale dans le traitement des formes pharyngées d'infection à gonocoque.

Georges Leshner découvrit les quinolones dans les années 1960. L'acide nalidixique fut utilisé initialement dans le traitement des infections urinaires chez l'homme. Plus tard, les fluoroquinolones à spectre plus large furent commercialisées et, la ciprofloxacine et l'ofloxacine furent recommandées pour le traitement de la gonorrhée. La ciprofloxacine surtout était largement utilisée à travers le monde, à des doses faibles, à partir du milieu des années 1980 pour traiter la blennorragie. Dès 1990, les premières résistances à ces faibles dosages furent observées et la dose recommandée de ciprofloxacine passa à 500mg. Malgré ces changements, dans la région du Pacifique occidental d'abord, des souches résistantes furent rapportées.

Ceci amena son abandon comme traitement empirique dans cette région du monde vers la fin des années 1990. Ces gonocoques se répandirent rapidement à d'autres pays et des nouvelles souches résistantes firent aussi leur apparition. En 2000, les souches asiatiques touchèrent Hawaï puis la côte ouest des États-Unis avant de s'étendre à tout le pays, principalement parmi la communauté homosexuelle. En 2007, les fluoroquinolones furent retirées du schéma thérapeutique conseillé par le Center for Disease Control<sup>42</sup> aux U.S.A., sans exception. A la même époque, elles furent retirées des recommandations en traitement de première ligne dans la plupart des pays d'Asie et d'Europe. Aujourd'hui, la prévalence des souches résistantes aux fluoroquinolones est élevée dans le monde entier.

En 1952, l'érythromycine fut isolée à partir du *Streptomyces erythraeus*, microorganisme du sol. En 1980, l'azithromycine, dérivé synthétique de l'érythromycine fut développée. Elle se révéla être beaucoup plus efficace que l'érythromycine dans le traitement de la gonorrhée. En Amérique du Sud, l'azithromycine fut alors largement utilisée dans le traitement empirique des urétrites en monothérapie. Dès le milieu des années 1990 des souches résistantes furent observées. Les autres pays où l'azithromycine était utilisée en première ligne, entre autres pour le traitement du *Chlamydia trachomatis* relatèrent les mêmes constatations. De ce fait, et vu le risque d'effets secondaires que son utilisation à forte dose pourrait occasionner, l'azithromycine n'est pas recommandée en monothérapie dans le traitement empirique du gonocoque.

Giuseppe Brotzu (1895-1976) découvrit en 1948 la première céphalosporine, mais ce n'est qu'en 1964 qu'une forme utilisable comme antibiotique fut produite. Parmi les différentes céphalosporines disponibles, le cefixime per os et la ceftriaxone en intramusculaire, des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, sont les plus efficaces sur le gonocoque. En 1989, la ceftriaxone devint le traitement de référence de l'infection à gonocoque, remplaçant la pénicilline. Au Japon, dans les années 1990 et début des années 2000, d'autres céphalosporines furent massivement utilisées en monothérapie avec une efficacité non optimale. Leur utilisation par voie orale à des doses trop faibles a conduit à l'apparition de souches résistantes. Quand le cefixime était prescrit, la dose administrée était, au départ, inférieure à celle utilisée dans les autres pays, ce qui nécessita d'augmenter progressivement les doses et jusqu'à 30% des souches isolées montrèrent alors une forme de résistance au cefixime et à la ceftriaxone.

---

<sup>42</sup> En français, Centre pour le contrôle et la prévention des maladies, principale agence fédérale des États-Unis en matière de protection de la santé publique, créé en 1946 et issu du Communicable Disease Center



Les premiers échecs thérapeutiques au cefixime à forte dose furent relatés en 1999 et se confirmèrent dans d'autres pays les années suivantes. Ceci poussa les autorités japonaises à exclure, en 2006, toute céphalosporine orale des recommandations de bonne pratique concernant le traitement de l'infection à gonocoque. Depuis les années 2000, on observe une expansion des souches moins sensibles aux céphalosporines, une augmentation des échecs thérapeutiques au cefixime oral et des infections pharyngées à gonocoque ne répondant pas à la ceftriaxone.

Ces dernières années, des souches résistantes aux fortes doses de céphalosporines et insensibles à la plupart des autres classes d'antibiotiques per os ont été découvertes d'abord au Japon, en France et en Espagne. A l'heure actuelle, ces souches multi-résistantes restent localisées et sous surveillance mais la ceftriaxone étant le dernier antibiotique recommandé en monothérapie, tout laisse à penser que le gonocoque sera bientôt impossible à traiter avec un seul antibiotique. Ce constat amena l'Angleterre en 2011 puis les États-Unis et le reste de l'Europe en 2012 à suggérer d'emblée une bithérapie contre les infections uro-génitales et pharyngées non compliquées à gonocoque. En Amérique, la ceftriaxone intramusculaire en injection unique de 250mg fut associée à la doxycycline per os 100mg deux fois par jour durant 7jours. En Europe, c'est 500mg de ceftriaxone intramusculaire et 2g d'azithromycine qui furent préférées, le but étant d'éliminer aussi un *Chlamydia trachomatis*, en cas d'infection concomitante (6,7,8,95).

En Angleterre, en mars 2018, un cas de gonorrhée résistante à la bithérapie recommandée a été relaté. Il s'agissait d'un homme hétérosexuel ayant une partenaire régulière et ayant eu un rapport sexuel en Asie du Sud-Est le mois précédant les symptômes. Il fut traité par de l'ertapenem<sup>43</sup> intraveineux (96). Ces résistances à la bithérapie ont été observées ensuite en Australie.

Durant les années qui suivirent la guerre, l'impression prévalait que la gonorrhée allait pouvoir être jugulée, malgré de rares cas de résistance aux sulfamides puis à la pénicilline. La deuxième moitié du 20<sup>è</sup> siècle avait vu la découverte et la production de nombreux antibiotiques prolonger cet espoir. Cependant, chaque nouveau traitement introduit voyait son efficacité se réduire dans les années qui suivaient jusqu'à ce que des souches résistantes à plusieurs antibiotiques furent découvertes début des années 2000.

---

<sup>43</sup> Antibiotique de la classe des carbapénèmes

La crainte que l'infection à gonocoque pourrait ne plus répondre aux thérapies disponibles ne fit que grandir les années suivantes, amenant la recommandation d'une bithérapie d'emblée dans sa prise en charge et un sentiment d'urgence à trouver rapidement des nouveaux moyens thérapeutiques.

### 3.2.2. *Systèmes de surveillance et épidémiologie récente*

L'expansion des souches de gonocoque résistantes aux antibiotiques durant la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle commença à inquiéter le monde scientifique. La nécessité d'acquérir plus de connaissances sur le germe devint une priorité. Il fallait évaluer précisément le nombre de personnes infectées à travers le monde, pouvoir estimer la proportion de ces germes présentant des résistances, définir les facteurs de risque de contracter l'infection et ceux de souffrir d'une souche résistante.

L'Organisation mondiale de la santé mit en place en 1990 le global GASP<sup>44</sup>. Son objectif était, par un travail collaboratif de laboratoires de référence avec des laboratoires locaux, de détecter l'acquisition de nouvelles résistances par le gonocoque, de surveiller la propagation de ces souches et de permettre de faire évoluer rapidement les recommandations thérapeutiques à l'échelon national et international. Ces informations récoltées, associées à l'acquisition de données épidémiologiques par le programme, devaient permettre de mettre en place des stratégies globales de santé publique afin de juguler les infections à gonocoque. En 2009, la situation n'était pas sous contrôle et le programme fut renforcé avec plus de fonds investis. Des centres de coordination régionaux, ayant comme objectif d'assurer la qualité, la validité et la comparabilité des données récoltées dans les différents pays, furent créés. Ces centres devaient aussi fournir une aide par un support technique et un enseignement aux laboratoires locaux. Jusqu'en 2012, dans certaines régions du monde, principalement en Amérique latine et aux Caraïbes, le GASP fut peu suivi. Il fut quasiment inexistant en Europe de l'Est, en Asie centrale et en Afrique. L'absence de programme de prise en charge et la prévalence élevée des gonocoques dans ces pays représentaient, selon l'OMS, des conditions idéales pour l'apparition de souches résistantes.

---

<sup>44</sup> Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme

En 2012, estimant à 78 millions le nombre de nouveaux cas de gonorrhée acquis durant l'année à travers le monde rien que dans la tranche d'âge des 15 à 49 ans, l'OMS lança un plan d'action global pour contrôler l'expansion et l'impact de la résistance du *Neisseria Gonorrhoeae* aux antibiotiques (97). La CDC aux États-Unis et la ECDC<sup>45</sup> en Europe publièrent chacune un programme de prise en charge afin de contrecarrer la progression des souches multi-résistantes. L'accent y était mis sur la nécessité d'améliorer la surveillance de ces souches, de les mettre en culture plus largement afin de les étudier et de mieux relater les cas d'échecs thérapeutiques. Lors du lancement de son programme, l'OMS vit comme crucial l'isolement des germes dans les parties du monde où le GASP avait été peu suivi afin de mieux connaître leur résistance potentielle aux antibiotiques. Elle encouragea et soutint financièrement ces pays dans l'acquisition de laboratoires performants et dans la formation du personnel. Elle poussa à la mise en place de politiques de prise en charge globale de la question du gonocoque avec une amélioration de la prévention, du diagnostic précoce et du traitement. Un respect des recommandations de bonne pratique ainsi qu'une meilleure gestion de la prescription des antibiotiques était jugée indispensable. Toujours en 2012, l'OMS insistait sur la nécessité de toucher les populations à risque et d'améliorer le diagnostic et le traitement des formes pharyngées d'infection à gonocoque. En effet, ces souches pharyngées peuvent constituer un réservoir asymptomatique favorisant la survenue de résistances. Enfin, l'urgence à trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le gonocoque y était clairement spécifiée (6,7,8,97). En France, la surveillance des infections à gonocoque se fait via trois réseaux.

Le réseau Renago existe depuis 1986 et dépend des laboratoires. Les laboratoires d'analyse qui y participent, récoltent des informations sur le type de patient testé (genre et âge), sur le site de prélèvement, la raison de celui-ci, la présence de symptômes associés et d'infection sexuelle conjointe. Le nombre total de prélèvements réalisés et le nombre de tests positifs sont encodés. Le nombre moyen de gonocoques isolés par an sert de base pour des études épidémiologiques. Certains laboratoires sont chargés d'analyser la sensibilité des souches à différents antibiotiques, actuellement la ciprofloxacine, la ceftriaxone, le céfixime, la streptomycine, la tétracycline et l'azithromycine.

---

<sup>45</sup> European Center for Disease Prevention and Control, agence européenne établie en 2005, dont la mission est le renforcement des défenses de l'Europe contre les maladies infectieuses

Le réseau Sentinelles, composé de médecins généralistes, de pédiatres et de chercheurs, a pour objectif de constituer une base de données à des fins de veille sanitaire et de recherche, de développer des outils de détection et de prévision épidémique ainsi que la mise en place d'études cliniques. Depuis 1984, ce réseau récolte des données épidémiologiques sur les urétrites masculines.

Le réseau RésIST existe depuis 2004 et s'intéresse surtout aux patients qui consultent dans des structures spécialisées. Y sont récoltées des données sociodémographiques, biologiques et comportementales. Concernant l'infection à gonocoque, un auto-questionnaire est donné au patient afin d'obtenir des informations sur le comportement sexuel du malade. L'objectif est de pouvoir établir les tendances d'évolution du gonocoque concernant sa fréquence, le type de population atteinte et sa localisation (98,99).

La mise en place de différents systèmes de récolte de données épidémiologiques et d'isolement des souches à la fin du 20<sup>e</sup> siècle a permis d'évaluer plus largement l'importance de l'infection et la menace que représentent les souches résistantes aux antibiotiques.

C'est à cette période qu'on comprit plus clairement les facteurs épidémiologiques (âge, sexe, relations hétéro/homosexuelles, niveau socio-économique, groupe ethnique) et comportementaux (partenaires multiples, relations sexuelles à l'étranger, sexe rémunéré ou sous l'influence de drogue ou d'alcool) augmentant le risque de contracter la gonorrhée et qu'on commença à les étudier pour la mise en place de stratégies de contrôle des infections à gonocoque. Les années qui suivirent, on se rendit compte que ces facteurs de risque n'étaient pas corrélés avec une augmentation des chances de souffrir d'une souche résistante aux antibiotiques. On comprit aussi que la localisation anatomique de la lésion, la coexistence d'une autre infection sexuellement transmissible ou l'utilisation récente d'antibiotique n'étaient pas des facteurs augmentant significativement le risque de développer un gonocoque résistant.

L'acquisition de ces données permit à l'OMS d'évaluer en 2001 le nombre de nouveau cas de gonococcie par an à 62 millions. L'OMS pensait alors que ce chiffre était largement sous-estimé en raison du manque d'information disponible dans de nombreux pays où la prévalence semble forte et du fait qu'une bonne partie des pays ne rendent pas la déclaration de la maladie obligatoire. Dans le même rapport, la répartition du gonocoque à travers le monde était jugée inégale avec des prévalences très élevées en Afrique sub-saharienne, en Asie du Sud-Est, aux Caraïbes et en Amérique latine, les chiffres estimés étant jusqu'à dix fois supérieurs à ceux des autres régions du monde. De manière générale, l'infection était plus souvent observée dans les pays à niveau socio-économique faible.

Aux Royaume-Unis, aux États-Unis, au Canada et en Europe, les données accessibles montraient une augmentation annuelle des cas de gonococcie depuis 1997 (6,7,8,97). La France fit la même constatation, voyant annuellement le nombre d'urétrites masculines se majorer avec le Chlamydia Trachomatis et le Neisseria Gonorrhoeae comme principaux agents causals.

Début des années 2000, une certaine stabilité semblait acquise, mais entre 2005 et 2006, les États-Unis constataient une élévation de 5,5% des cas déclarés. En France, RésIST dénombrait entre 2004 et 2010 un taux croissant d'infection à gonocoque mais ceci était nuancé par le biais que pouvait représenter l'augmentation des effectifs participants au réseau. Cependant, cette augmentation annuelle des infections était jugée significative et ceci était confirmé par les données du réseau Renago (bien que celui-ci nuancait leurs résultats, vu la meilleure détection par les nouveaux tests diagnostiques disponibles, la croissance du nombre de laboratoires participants et le regroupement des laboratoires) et se constatait pour les deux sexes, quelle que soit l'orientation sexuelle et dans toutes les tranches d'âge. Les hommes représentaient alors 87% des cas déclarés, la tranche d'âge la plus touchée étant les 15-34 ans avec 30 ans d'âge moyen chez l'homme et 24 chez la femme.

En 2012, en France, l'âge médian diminuait à 26 ans chez les hommes et 21 chez les femmes d'après RésIST. L'incidence y était estimée à 39 pour 100.000 chez les 15-59 ans et était plus élevée dans les départements d'outre-mer (88 pour 100.000) qu'en métropole. Par manque d'information précise, ces chiffres étaient certainement en-dessous de la réalité.

Entre 2013 et 2015, en France toujours, on estime la croissance du nombre d'infections à gonocoque dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes à 100%, contre 8% des hommes ayant des relations hétérosexuelles et 32% des femmes (99,100).

En 2017, aux États-Unis, les données estimaient l'incidence à 171,9 cas pour 100.000 personnes avec une augmentation de 18,6% des chiffres par rapport à 2016 et de 75,2% si l'on compare avec ceux de 2009. Cette progression était visible chez les hommes et chez les femmes mais plus grande chez les hommes ayant des relations homosexuelles. Les personnes de peau noire étaient les plus touchées (jusqu'à huit fois plus que les personnes de peau blanche), les Hispaniques suivaient et les personnes d'origine asiatique étaient les moins souvent atteintes mais montraient la plus nette progression (2).

L'OMS, en 2012, estimait le nombre de nouveaux cas par an à 78 millions dont 90% dans les pays les plus pauvres. Ce chiffre était par la suite réévalué à environ 106 millions de nouveaux cas annuellement ces dernières années. Dans les pays industrialisés, le gonocoque représentait la deuxième cause d'infection sexuellement transmissible après le Chlamydia trachomatis.

Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes étaient plus fréquemment touchés et montraient la plus nette progression de l'incidence. La tranche d'âge la plus touchée était les 20-24 ans, les hommes l'étant plus souvent que les femmes.

Les minorités étaient plus fréquemment atteintes ainsi que les personnes ayant une position socio-économique plus faible. Ces tendances sont les mêmes à l'heure actuelle (97).

Face à l'expansion des souches résistantes de gonocoque, différents systèmes de contrôle ont été mis en place aux échelons nationaux et internationaux fin des années 1990, ce qui permit dans les années suivantes de récolter des données sur le germe et sur sa résistance aux antibiotiques mais aussi de dégager des facteurs de risque comportementaux et épidémiologiques. Ceci amena une meilleure connaissance globale de la maladie, permettant un meilleur suivi de celle-ci, ainsi que la mise en place de stratégies plus efficaces de santé publique.

### *3.2.3. Méthodes diagnostiques et recommandations récentes*

Ces dernières années, l'acquisition de nouvelles connaissances épidémiologiques sur le gonocoque et un meilleur suivi des souches résistantes permettaient de faire évoluer rapidement les recommandations de bonne pratique. L'arrivée de nouveaux moyens diagnostiques allait permettre de faire encore un pas en avant, grâce au dépistage précoce du germe.

La microscopie directe avec coloration gram présente une sensibilité de 89 à 95% et une spécificité de 90% pour l'identification du *Neisseria gonorrhoeae* à partir d'un échantillon urétral d'un homme symptomatique. Dans tous les autres cas, le test présente une sensibilité et surtout une spécificité faible. De ce fait, un examen plus spécifique lui est préféré : la culture. Sa sensibilité est variable mais sa spécificité excellente. Celle-ci permet aussi d'obtenir un antibiogramme, outil précieux pour s'assurer d'une bonne prise en charge thérapeutique et pour la surveillance épidémiologique des souches résistantes. Sa sensibilité faible amène un risque non négligeable de faux négatifs, limitant son efficacité dans le dépistage des personnes asymptomatiques.

Depuis les années 1990, les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sont disponibles et ont pris une place croissante dans le dépistage du gonocoque. La sensibilité du test est forte tout en gardant une bonne spécificité, bien qu'elle soit inférieure à celle de la culture. Ils peuvent être réalisés à partir de prélèvements superficiels, permettant les auto-frottis et l'analyse des urines. Leur transport et conservation sont plus simple que pour la culture. Une réaction croisée avec des *Neisseria* non gonococciques explique en grande partie que des faux positifs puissent être déclarés avec ces tests, ce taux augmentant dans des populations où la prévalence de l'infection est faible.

En 2002 le CDC américain indiquait que leur utilisation optimale nécessite une prise en compte de la valeur prédictive positive<sup>46</sup>. Des TAAN qui dépistent à la fois le *Neisseria Gonorrhoeae* et le *Chlamydia Trachomatis* à partir d'un seul échantillon furent disponibles et dès 2003, une deuxième génération de ces tests ayant une sensibilité et une spécificité meilleure fut développée. Depuis 2007, leur utilisation est de plus en plus fréquente au détriment de la culture et la dépasse depuis 2012. En 2010, la Haute Autorité de Santé<sup>47</sup> recommandait la culture en première intention chez les sujets symptomatiques. Pour les localisations extra-génitales et si les conditions de transport risquaient d'être mauvaises, le TAAN pouvait être ajouté. Chez les sujets asymptomatiques, le dépistage par TAAN du gonocoque et du chlamydia était préconisé, dans les urines du premier jet chez l'homme et en auto-prélèvement vaginal chez la femme. Dans les deux sexes, en fonction du risque, un prélèvement pharyngé ou anal pouvait être réalisé. En 2015, vu l'expansion des souches résistantes aux antibiotiques, dans une nouvelle évaluation encore d'actualité, la HAS recommande, chez les patients symptomatiques, la recherche de gonocoque par culture et par TAAN au niveau des régions anatomiques concernées. Chez les sujets asymptomatiques, l'utilisation du TAAN reste conseillée en première intention, sauf lorsque la probabilité d'un résultat positif est élevée. La culture est alors ajoutée d'emblée. La culture reprend un rôle central dans le dépistage, afin de disposer d'un antibiogramme fiable et de pouvoir contrôler l'acquisition de nouvelles résistances par le germe. Les tests sérologiques, vu le faible taux d'anticorps engendré par les infections génitales basses, sont jugées insuffisamment sensibles et spécifiques. Dans l'infection conjonctivale, la culture reste préconisée (101).

---

<sup>46</sup> Indice de performance d'un test permettant d'évaluer le risque de faux positifs

<sup>47</sup> Autorité publique indépendante à caractère scientifique qui développe la qualité dans le champs sanitaire, social et médico-social, créée en 2004

L'amélioration des moyens diagnostiques, le suivi des souches résistantes et l'acquisition de données épidémiologiques permettaient à la HAS, fin 2015, d'établir des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des urétrites et cervicites non compliquées. Un traitement d'emblée était alors conseillé en cas de symptômes évocateurs. La ceftriaxone 500 mg en injection intramusculaire, associée à l'azithromycine 1g per os étaient préconisées. Un prélèvement bactériologique devait être réalisé avant traitement. Lors d'une infection avérée, la prise en charge des partenaires sexuels récents (on remonte jusqu'à 60 jours) était jugée nécessaire avec prélèvement bactériologique et traitement d'emblée. Un dépistage des autres infections sexuellement transmissibles devait être réalisé en tenant compte des délais de séroconversion, une vaccination contre l'hépatite B chez les sujets non immunisés devait être proposée et l'usage du préservatif conseillé jusqu'à sept jours après le traitement. Un contrôle en consultation devait avoir lieu trois jours après le traitement si des symptômes étaient encore présents ou sept jours après chez le patient devenu asymptomatique (99). De son côté, la même année, la CDC conseillait aussi, en cas de symptômes clairs d'urétrite, l'association de ceftriaxone (250mg ici) intramusculaire et d'azithromycine 1g per os. Précédemment, la doxycycline à dose de 100 mg en deux prises par jour durant sept jours était préférée à l'azithromycine mais, la meilleure efficacité de cette dernière sur le *Mycoplasma genitalium*, sa facilité de compliance vu sa prise unique et le moindre risque de résistance du gonocoque à celle-ci avaient fait changer les recommandations (102).

En 2019, les dernières évaluations conseillent toujours le traitement immédiat des urétrites et cervicites en cas de symptômes clairs. La dysurie, le prurit urétral et un écoulement pénien sont considérés comme les principaux symptômes évocateurs chez l'homme. Au cabinet, la présence d'un écoulement pénien muco-purulent, une tigette à partir d'un sédiment urinaire du premier jet avec leucocyte estérase positive ou avec plus de dix globules blancs sont les principaux indices pour un traitement direct. En l'absence de ces signes objectifs, l'attente des analyses de laboratoire est conseillée avant traitement, sauf chez l'homme à haut risque d'infections sexuellement transmissibles (partenaires multiples, pratiques à risque, jeune âge, ...) et qui risque de ne pas se représenter pour le suivi. Chez ce dernier, le traitement minute reste à envisager. Des prélèvements, afin de confirmer le germe en cause, doivent toujours être réalisés avant de traiter. L'association TAAN et culture reste la préférence, de même que la bithérapie ceftriaxone (250mg aux États-Unis et 500mg en Europe) intramusculaire et azithromycine (1g quel que soit le sexe dans la plupart des pays, parfois 2g chez l'homme) per os est toujours recommandée pour les urétrites et cervicites non compliquées.



Les raisons de cette thérapeutique restent les même qu'en 2015. En cas d'infection à gonocoque confirmée par laboratoire, la monothérapie par ceftriaxone est déconseillée en raison de la crainte de développement de résistances. L'azithromycine 1g per os est ajoutée à la ceftriaxone dans les infections urogénitales. On l'augmente dans la plupart des pays à 2g dans les infections pharyngées. Dans ses localisations anales, la doxycycline 100mg deux fois par jour durant sept jours est habituellement préférée à l'azithromycine (4,5,103).

Les recommandations de bonne pratique mises au point ces dernières années essayent d'envisager la question de la prise en charge de l'infection à gonocoque dans sa globalité. Elles veulent tenir compte des différentes connaissances acquises au fil du temps concernant les facteurs de risque de développer l'infection, les moyens de propagation du germe, les nouvelles techniques de dépistage et leur coût, le risque d'acquisition de nouvelles résistances du germe aux antibiotiques, la présence fréquente d'autres infections sexuellement transmissibles concomitantes (4,5,7,97,99,100,102,103).

### **3.3. Perspectives pour le futur**

Trouver une thérapeutique efficace sur le long terme contre le gonocoque est essentiel. Le germe a développé des résistances contre tous les antibiotiques essayés en monothérapie jusqu'à nos jours. La bithérapie est encore globalement efficace mais depuis mars 2018, des résistances au traitement communément recommandé ont été observées en Angleterre puis en Australie. Bien que ces souches ne soient, selon les données disponibles, pas encore répandues à travers le monde, tout laisse à penser que la ceftriaxone associée à l'azithromycine ne permettra pas de stopper la propagation de la maladie. Rappelons-le, si elle n'est pas traitée, l'infection à gonocoque peut engendrer une invalidité sévère et une infertilité, elle peut majorer le risque de mortalité maternelle, de cécité et augmenter le risque d'infection à VIH. La dangerosité de celle-ci est liée aux caractéristiques de la bactérie lui permettant d'acquérir rapidement des résistances. La propagation des souches résistantes et l'augmentation des taux de résistance à un antibiotique particulier peuvent se produire sur des périodes longues, même sans abus de traitement. Depuis leur disponibilité, l'utilisation massive des tests diagnostiques rapides s'est faite au détriment de la culture, diminuant les informations disponibles sur les germes et sur leur résistance, amenant ainsi une perte de la capacité du personnel de laboratoire à les réaliser.

Le risque élevé d'échec de la bithérapie actuellement conseillée est souvent méconnu chez les médecins. La plupart des germes résistants au cefixime et à la ceftriaxone ont été relatés dans des pays où les soins de santé sont développés, laissant présager une sous-estimation de la problématique par manque d'information dans les pays plus pauvres (8). Ces facteurs ont amené l'OMS à classer récemment le gonocoque comme germe dont la nécessité de trouver un nouvel antibiotique est élevée, au même niveau que le staphylocoque doré multi-résistant (104).

Vu qu'aucun vaccin n'est à ce jour disponible, le contrôle actuel de la maladie repose sur la prévention, le diagnostic précoce et l'antibiothérapie. L'OMS juge que pour éviter la propagation du germe, un traitement doit pouvoir être administré lors de la première consultation. Dans cette idée, pour qu'une nouvelle thérapie soit éligible comme traitement de première ligne, l'Organisation pense qu'elle doit être efficace contre plus de 95% des germes, largement accessible à un coût modéré et idéalement en prise unique (1,105).

Il apparaît que trois approches sont le plus communément utilisées dans la recherche d'une prise en charge thérapeutique efficace pour le futur contre le gonocoque : de nouvelles combinaisons d'antibiotiques déjà existants, le développement de nouveaux antibiotiques et la recherche de thérapies alternatives.

L'utilisation conjointe d'antibiotiques existant déjà est l'approche la plus facile à mettre en place rapidement. Parmi les antibiotiques disponibles, la gentamicine<sup>48</sup> est déjà incluse dans certaines recommandations de bonne pratique en association avec l'azithromycine, en cas d'échec du traitement de première ligne. Dans les nouvelles combinaisons essayées, cinq s'avèrent potentiellement très efficaces : la gentamicine associée à l'ertapenem ou avec le cefixime, l'ertapenem avec la streptomycine ou avec la moxifloxacine<sup>49</sup>, la moxifloxacine avec l'azithromycine. La sitafloxacine, une fluoroquinolone à large spectre de nouvelle génération est envisagée en bithérapie en cas de résistance ou d'allergie aux céphalosporines. La délafloxacine, une autre fluoroquinolone est étudiée comme alternative au traitement actuel, en bithérapie. Cependant, vu l'historique de la résistance du germe aux antibiotiques, ces associations semblent être une solution de sauvetage, peu certaine sur le long terme (8).

---

<sup>48</sup> Antibiotique de la famille des aminoglycosides

<sup>49</sup> Antibiotique de la classe des fluoroquinolones

En mai 2016, l'OMS lance le GARDP<sup>50</sup> dans lequel des experts ont pour rôle d'examiner parmi les nouveaux antibiotiques en développement, lesquels d'entre eux pourraient avoir une efficacité contre le gonocoque. Plusieurs molécules sont en phase de test dont trois sont plus prometteuses. La solithromycine, une fluorokétolide à large spectre, a démontré en essai clinique phase 2, une efficacité de 100% sur tous les sites d'infections du gonocoque. La phase trois est en cours. La zoliflodacine ayant un mécanisme d'action nouveau par l'inhibition de la spiropyrimidinétrione topoisomérase, montre des résultats prometteurs tout en ne présentant pas de risque de résistance croisée avec les antibiotiques déjà existants.

La gépotidacine, une nouvelle tria-acenaphthylène antibactérienne qui inhibe l'ADN-gyrase et la topoisomérase IV de la bactérie, se montre efficace per os contre 95% des infections urogénitales à gonocoque non compliquées et peut être associée avec la plupart des antibiotiques actuels. En dehors de ces trois molécules, la léfamuline, une pleuromutiline, semble efficace contre le gonocoque mais aussi contre le *Chlamydia trachomatis* et le *Mycoplasma genitalium*, la rendant éligible comme traitement de première ligne. On citera encore l'aminoéthyl streptomycine, un analogue semi-synthétique de la streptomycine, se montrant efficace contre le gonocoque et le chlamydia (8).

Des thérapies alternatives et innovantes différentes des antibiotiques sont activement recherchées et des nouvelles prises en charge préventives sont actuellement à l'essai. Des études in vivo chez la souris montrent que l'administration intra-vaginale d'interleukines-12 engendre la production d'anticorps pouvant prévenir l'infection (106).

Des lactobacilles vaginaux réduisant la viabilité du gonocoque sont étudiés. L'acidification du milieu par le lactobacille s'avère efficace pour contrer la croissance du germe. Le *Lactobacillus crispatus* semble pouvoir être un moyen de prévention futur chez la femme. L'utilisation de virus bactériophages pourrait être une piste mais la recherche en est encore à un stade précoce dans son utilisation contre le gonocoque. En ce qui concerne la vaccination, malgré de nombreux essais, aucun vaccin ne s'est avéré efficace jusqu'à présent contre le *Neisseria gonorrhoeae* alors que pour le *Neisseria meningitidis*<sup>51</sup>, une vaccination existe.

---

<sup>50</sup> The Global Antibiotic Research and Development Partnership

<sup>51</sup> Encore appelée méningocoque, bactérie diplocoque gram-négative, connue pour son rôle dans les méningites

Récemment, en Nouvelle-Zélande, le vaccin contre le méningocoque B visant les vésicules de la membrane externe, le MeNZB, a été utilisé massivement dans une campagne de lutte contre le méningocoque. Une diminution des infections à gonocoque chez les patients vaccinés a été relatée et expliquée par la production d'anticorps reconnaissant les protéines du gonocoque et pouvant de ce fait amener une protection contre celui-ci. Une étude approfondie de ce mécanisme de protection pourrait permettre une avancée dans le développement d'un vaccin (107,108).

La gestion future du gonocoque nécessite la mise en place de stratégies globales et innovantes. L'expansion de germes résistants aux antibiotiques actuels est attendue. L'utilisation de nouvelles combinaisons d'antibiotiques semble être une solution de sauvetage, peu efficace sur le long terme. Le développement de nouveaux antibiotiques est essentiel, mais la capacité du gonocoque à développer des résistances fait que la recherche de nouvelles thérapies avec des mécanismes d'actions différents doit être une priorité.

Une compréhension approfondie des mécanismes de développement des résistances, entre autres génétiques, de la transmission et de l'évolution de ces souches est primordiale afin de développer des thérapies efficaces sur le long terme. Pour ce faire, l'espoir est mis sur les technologies moléculaires, comme le séquençage à haut débit du génome. Une meilleure compréhension des facteurs de risque de souffrir d'une forme résistante de gonocoque doit être recherchée. Arriver à savoir où, quand et comment les souches de gonocoques résistantes se développent est essentiel pour pouvoir développer des thérapies alternatives permettant de ralentir l'acquisition de résistance. Une meilleure récolte des informations est indispensable dans tous les pays.

La prise en charge du gonocoque dans le futur passe par l'éducation de la population, la disponibilité la plus large possible des moyens de prophylaxie tels que le préservatif, la détection et la prise en charge précoce de la maladie, la prescription adéquate et raisonnée d'antibiotiques, la surveillance de la bonne compliance au traitement, la conscientisation du personnel de santé face au risque de développement de résistance par le germe, la systématisation de la culture, une amélioration de la capacité des laboratoires à les réaliser, la recherche active de stratégies préventives et curatives innovantes, l'acquisition de données épidémiologiques, une meilleure compréhension des mécanismes de résistance et des facteurs de risque de souffrir d'un gonocoque résistant, l'adaptation rapide des recommandations de bonne pratique et ce, dans le monde entier (8,104,105,109).

Récemment, des chercheurs ont montré qu'une transmission buccale du gonocoque pourrait être possible par simple baiser. Une confirmation de ce moyen de transmission et l'impact que celui-ci pourrait avoir devra être évalué (110).

La possibilité de voir se répandre un gonocoque ne répondant à aucune thérapie connue devrait être une motivation suffisante pour que le pouvoir politique, le monde académique et le secteur industriel s'entendent afin de développer de nouvelles stratégies pour répondre à cet enjeu majeur de santé publique.

## Conclusion

---

Nous l'avons vu, l'infection à gonocoque est à l'heure actuelle un enjeu majeur de santé publique. Elle est la deuxième maladie sexuellement transmissible la plus répandue dans les pays pour lesquels les données épidémiologiques sont disponibles et elle a développé des mécanismes de résistance à tous les antibiotiques utilisés jusqu'à présent pour la contrer. Des nouvelles stratégies thérapeutiques sont indispensables pour enrayer sa progression.

Nous pensons que connaître l'histoire de la maladie doit nous permettre de mieux comprendre les enjeux actuels la concernant. Nous sommes remontés à son origine, des premières descriptions de sa symptomatologie à sa reconnaissance comme une maladie à part entière. Nous avons détaillé la découverte de son agent causal et les premières thérapies utilisées pour la traiter. Nous avons étudié l'impact des premiers antibiotiques sur l'infection et la nécessité d'adapter régulièrement la thérapeutique vu l'acquisition de résistance par le germe. Nous nous sommes intéressés aux enjeux actuels, aux recommandations récentes et aux perspectives futures concernant le gonocoque. Sur base de recherches bibliographiques, nous avons tracé les grandes étapes historiques de l'infection nous paraissant les plus pertinentes.

Les sources qui nous sont parvenues de l'Antiquité nous permettent de constater que déjà à l'époque, une attention était portée aux plaintes urologiques et génitales, et qu'un examen clinique spécifique et une observation des urines étaient réalisés. De nombreuses descriptions de symptômes pouvant être associés à l'infection à gonocoque sont présentes dans la littérature antique mais aucune ne s'impose comme seule interprétation possible. Nous ne pouvons donc pas formellement affirmer la présence du gonocoque durant l'Antiquité.

Les textes arabo-musulman du Moyen-Âge nous décrivent des symptômes urologiques plus précis, ressemblant fortement à la gonorrhée actuelle.

En Europe, vers le 12<sup>e</sup> siècle et certainement au 13<sup>e</sup> siècle, des descriptions claires de la maladie telle que nous la connaissons actuellement sont disponibles, le caractère sexuellement transmissible est alors acquis et des moyens de prévention sont préconisés.

L'arrivée de la syphilis en Europe bouleverse largement la société et la pathocénose de l'époque, amenant une confusion entre celle-ci et la gonorrhée. La plupart des médecins voient les deux syndromes comme des expressions différentes d'une même pathologie. Cette idée va persister du milieu du 16<sup>e</sup> siècle jusqu'au début du 19<sup>e</sup> siècle. Des débats virulents auront lieu, principalement au 18<sup>e</sup> siècle, entre les partisans de l'unicité des deux pathologies et leurs détracteurs les séparant l'une de l'autre. Il faudra attendre le développement de nouvelles technologies, connaissances et méthodes d'analyse pour obtenir une compréhension suffisante des maladies pour répondre à la problématique. Cette étape marquera l'avènement de la démarche clinique comme moyen d'acquisition de nouvelles connaissances en vénérologie.

Malgré sa dissociation de la syphilis, la gonorrhée n'était pas vue comme une maladie ayant une cause unique jusqu'à la fin du 19<sup>e</sup> siècle.

C'est dans le grand mouvement de développement de la microbiologie lancé par Louis Pasteur que s'inscrit la découverte du *Neisseria Gonorrhoeae*. Albert Neisser isole le germe en 1879. Médecin et expérimentateur, il ne se contentera pas de trouver l'agent causal de la gonorrhée mais il veillera à une meilleure compréhension de la maladie, la plaçant dans un contexte social, où la santé publique était au centre de ses préoccupations.

Durant la Première Guerre mondiale, la gonorrhée se répandit largement dans les armées engagées et devint la principale cause d'invalidité évitable parmi les soldats. La nécessité d'établir des mesures concrètes de prévention apparut primordiale, même pour les pays initialement plus réticents. Cette approche préventive s'imposa comme une nécessité dans la société civile au lendemain de la guerre.

Un large éventail de recommandations thérapeutiques des symptômes d'urétrite a existé depuis l'Antiquité. Après la découverte de son agent causal, des thérapies spécifiques furent activement recherchées avec des effets prometteurs pour les premières chimiothérapies, mais avec des effets secondaires importants. Jusqu'à l'arrivée des antibiotiques, les instillations urétrales étaient la thérapie la plus communément utilisée contre les urétrites gonococciques. La prise en charge thérapeutique nécessitait souvent des hospitalisations de plusieurs semaines. Les formes compliquées de l'infection étaient fréquentes, amenant une forte invalidité liée à la maladie.

La fin des années 1930 voit les premiers sulfamides révolutionner la prise en charge de l'infection à gonocoque. Ceux-ci vont diminuer de moitié la durée des hospitalisations et réduire largement les complications liées à l'infection. L'optimisme était alors de mise quant à la capacité des antibiotiques à résoudre définitivement la menace représentée par le gonocoque.

Durant la Deuxième Guerre mondiale, les soldats eurent massivement accès aux sulfamides, les utilisant aussi pour combattre des urétrites. Déjà durant la guerre, une perte d'efficacité de ces traitements est remarquée, leurs doses devant être majorées.

Les Alliés investirent beaucoup d'argent dans la production d'un nouvel antibiotique, la pénicilline, et son utilisation contre la gonorrhée fut rapidement étudiée. Dès 1946, des résistances du germe furent relatés. Cette tendance ne fit que s'accroître dans les années qui suivirent.

De nouveaux antibiotiques seront progressivement développés et essayés contre le gonocoque. Les tétracyclines, la streptomycine, les quinolones, l'érythromycine et l'azithromycine montrent des résultats prometteurs à leurs débuts, mais tous perdront progressivement leur efficacité.

L'espoir renaît grâce aux céphalosporines et principalement grâce au céfixime et à la ceftriaxone. Cette dernière devient, en 1989, le traitement de référence de première ligne du gonocoque. A partir des années 2000, on assiste à une expansion de souches résistantes aux céphalosporines utilisées en monothérapie. En 2011 aux États-Unis et en 2012 en Europe, la décision est prise d'envisager une bithérapie comme traitement de première ligne, la ceftriaxone est alors ajoutée en Europe à l'azithromycine. En 2018, un premier cas résistant à cette association est relaté en Angleterre.

La fin du 20<sup>e</sup> siècle et le début du 21<sup>e</sup> voient naître la peur d'une sélection et d'une propagation de souches résistantes à tous les antibiotiques connus. Dès lors, acquérir des nouvelles connaissances sur le germe, disposer de meilleures données épidémiologiques, comprendre les facteurs de risque de souffrir d'une souche résistante, les signaler plus largement, adapter régulièrement les recommandations thérapeutiques et développer la recherche de nouveaux traitements deviennent des priorités pour l'OMS. Pour atteindre ces objectifs, différents systèmes de contrôle sont mis en place, principalement dans les pays industrialisés. L'importance de l'infection et des résistances est encore largement méconnue dans les pays les plus pauvres, où la prévalence est jugée a priori la plus grande. Ces systèmes de surveillance ont permis à l'OMS d'estimer le nombre de personnes souffrant d'une infection à gonocoque à 62 millions en 2001, 78 millions en 2012, réévalué récemment à environ 106 millions, montrant que l'infection n'est pas sous contrôle.

De nouveaux tests diagnostiques, les TAAN, sont disponibles depuis 1990 mais la culture du germe garde une place prépondérante pour le suivi des résistances.



Les recommandations actuelles restent la bithérapie précédemment citée, mais ses jours sont à priori comptés. Il est nécessaire de trouver de nouvelles méthodes de prise en charge de l'infection. Pour ce faire, trois approches sont privilégiées. La première est la combinaison nouvelle d'antibiotiques déjà disponibles. Celle-ci est rapide à mettre en place mais a peu de chance d'être efficace dans la durée. La deuxième est la recherche de nouveaux antibiotiques, avec la même crainte d'une nouvelle acquisition de résistance par le gonocoque. La dernière est le développement de thérapies ou méthodes préventives innovantes aux mécanismes d'action différents de ceux connus jusqu'à présent.

La prise en charge du gonocoque dans le futur passe par l'éducation de la population, la disponibilité la plus large possible des moyens de prophylaxie tels que le préservatif, la détection et la prise en charge précoce de la maladie, la prescription adéquate et raisonnée d'antibiotiques, la surveillance de la bonne compliance au traitement, la conscientisation du personnel de santé face au risque de développement de résistance par le germe, la systématisation de la culture du germe, une amélioration de la capacité des laboratoires à les réaliser, la recherche active de stratégies préventives et curatives innovantes, l'acquisition de données épidémiologiques, une meilleure compréhension des mécanismes de résistance et des facteurs de risque de souffrir d'un gonocoque résistant, l'adaptation rapide des recommandations de bonne pratique et ce, dans le monde entier.

Étudier l'histoire de l'infection à gonocoque nous permet de comprendre comment le germe a pu devenir l'enjeu majeur de santé publique qu'il représente actuellement. Chaque grande étape historique a amené une amélioration des connaissances médicales concernant la maladie. Cependant, malgré les progrès obtenus, l'infection à gonocoque est loin d'être sous contrôle.

Une collaboration du monde politique, académique et industriel nous semble être la condition indispensable pour la mise en place de stratégies efficaces dans le futur car, vu les difficultés rencontrées à l'heure actuelle, l'histoire de l'infection à gonocoque promet encore d'être longue.

## Bibliographie

1. OMS, *Prévenir de toute urgence la propagation de la gonorrhée incurable*, 6 juin 2012, [https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/gonorrhoea\\_2012\\_0606/fr/](https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/gonorrhoea_2012_0606/fr/), consulté le 18 mai 2019.
2. CDC, *Gonorrhea - 2017 Sexually Transmitted Diseases Surveillance*, 24 juillet 2018, <https://www.cdc.gov/std/stats17/gonorrhea.htm>, consulté le 19 mai 2019.
3. GHANEM Khalil, « Clinical manifestations and diagnosis of Neisseria gonorrhoeae infection in adults and adolescents », dans *UpToDate*, 23 juillet 2018, [https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection-in-adults-and-adolescents?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infection%20in%20adults%20and%20adolescents&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection-in-adults-and-adolescents?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infection%20in%20adults%20and%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1), consulté le 12 mai 2019.
4. PRICE Gregory et Margaret BASH, « Epidemiology and pathogenesis of Neisseria gonorrhoeae infection » dans *UpToDate*, 26 avril 2019, [https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection?search=Epidemiology%20and%20pathogenesis%20of%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infection&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection?search=Epidemiology%20and%20pathogenesis%20of%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1), consulté le 12 mai 2019.
5. SWYGARD Heidi, Arlene SENA et Myron COHEN, « Treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections » dans *UpToDate*, 20 novembre 2018, [https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/treatment-of-uncomplicated-neisseria-gonorrhoeae-infections?search=Treatment%20of%20uncomplicated%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infections&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/treatment-of-uncomplicated-neisseria-gonorrhoeae-infections?search=Treatment%20of%20uncomplicated%20Neisseria%20gonorrhoeae%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1), consulté le 12 mai 2019.
6. ABRAHA Million, Dianne EGLI-GANY et Nicola LOW, « Epidemiological, behavioural, and clinical factors associated with antimicrobial-resistant gonorrhoea: a review », *F1000Research*, 27 mars 2018, vol. 7.
7. COSTA-LOURENÇO Ana Paula, Késia BARROS DOS SANTOS, Beatriz Meurer MOREIRA, Sergio Eduardo FRACALANZZA, Raquel Regina BONELLI, « Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat », *Brazilian Journal of Microbiology*, 12 juillet 2017, vol. 48, n° 4, p. 617-628.
8. UNEMO Magnus et William SHAFER, « Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st Century: Past, Evolution, and Future », *Clinical Microbiology Reviews*, juillet 2014, vol. 27, n° 3, p. 587-613.

9. GELLER Markham et Simon COHEN, « Kidney and urinary tract disease in ancient Babylonia, with translations of the cuneiform sources », *Kidney International*, juin 1995, vol. 47, n° 6, p. 1811-1815.
10. GRUBER Franjo, Jasna LIPOZENČIĆ et Tatjana KEHLER, « History of venereal diseases from antiquity to the renaissance », *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*, 2015, vol. 23, n° 1, p. 1-3.
11. PAULISSIAN Robert, « Medicine in Ancient Assyria and Babylonia », <http://www.jaas.org/edocs/v5n1/Paulissian.pdf>, consulté le 13 juin 2019.
12. KEIL Gundolf, « The Papyrus Ebers and the Medicine of the West », p. 1-31, <http://www.ask-force.org/web/Golden-Rice/Keil-Papyrus-Ebers-Medicine-West-engl-def.pdf>, consulté le 14 juin 2019.
13. MORTON Robert, « Sexual attitudes, preferences and infections in Ancient Egypt. », *Sexually Transmitted Infections*, 1 juin 1995, vol. 71, n° 3, p. 180-186.
14. SHOKEIR A. A. et M. I. HUSSEIN, « The urology of Pharaonic Egypt », *BJU International*, 1999, vol.84, p. 755-761.
15. WILLCOX R. R., « Venereal Disease in the Bible », *Sexually Transmitted Infections*, 1 mars 1949, vol. 25, n° 1, p. 28-33.
16. LA BIBLE DU DU SEMEUR, *Lévitique15*, 1995, [https://www.biblegateway.com/passage/?search=L%C3%A9vitique+15&version=BD\\_S](https://www.biblegateway.com/passage/?search=L%C3%A9vitique+15&version=BD_S), consulté le 15 juin 2019.
17. GRMEK Mirko, « Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Recherches sur la réalité pathologique dans le monde grec préhistorique, archaïque et classique », *Annales*, 1985, vol. 40, n° 1, p. 214-222.
18. BOYD Reynold, « Origin of Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis\* », *British Journal of Venereal Diseases*, décembre 1955, vol. 31, n° 4, p. 246-247.
19. DIAMANDOPOULOS Athanasios, Goudas PAVLOS et Dimitrios OREOPOULOS, « Thirty-six Hippocratic Aphorisms of Nephrologic Interest », *American Journal of Kidney Diseases*, 1 juillet 2009, vol. 54, n° 1, p. 143-153.
20. LITTRÉ Émile, *Œuvres complètes d'Hippocrate, Tome 7*, Paris, J.B. Baillière, 1839, 615 p.
21. JOUANNA Jacques et Caroline MAGDELAINE, *Hippocrate, L'art de la médecine*, France, G.F. Flammarion, 2017, 362 p.
22. SPENCER W.G., *Celsus, On Medicine, Book IV*, Loeb Classical Library, 1938, p. 355-461.

23. BOSTOCK John, *The Natural History, Pliny the Elder*, Londres, Taylor and Francis, Red Lion Court, Fleet Street, 1855,  
<http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.02.0137%3Abook%3D1%3Achapter%3Ddedication>, consulté le 15 juin 2019.
24. TEKINER Halil, « Aretaeus of cappadocia and his treatises on diseases », *Turkish Neurosurgery*, 2014, vol. 25, n°3, p. 508-511.
25. DAREMBERG Christian, *Œuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien*, Paris, J.B. Baillière, 1856, p. 671-684.
26. ANDROUTSOS Georges et Lazaros VLADIMIROU, « De la gonorrhée à la blennorrhagie : Les grandes étapes historiques », *Andrologie*, 2007, vol.17, n°2, p. 143-151.
27. BOYD Reynold, « Origin of Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis\* », *British Journal of Venereal Diseases*, décembre 1955, vol. 31, n° 4, p. 248.
28. GRUBER Franjo, Jasna LIPOZENČIĆ et Tatjana KEHLER, « History of venereal diseases from antiquity to the renaissance », *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*, 2015, vol. 23, n° 1, p. 6-8.
29. ORIEL David, *The Scars of Venus: A History of Venereology*, London, Springer Science & Business Media, 1994, 246 p.
30. ARÉNILLA Louis, « Mirko D. GRMEK, Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Recherches sur la réalité pathologique dans le monde grec préhistorique, archaïque et classique », *Annales*, 1985, vol. 40, n° 1, p. 161-164.
31. BAUDELLOCQUE Auguste, *Études sur les causes, la nature et le traitement de la maladie scrophuleuse*, Bruxelles, H. Dumont, 1835, 388 p.
32. BIRABEN Jean-Noël, « Le rôle des maladies sexuellement transmissibles en démographie historique », *Population*, 1996, vol. 51, n° 4, p. 1041-1057.
33. BONNICHON Ph., « Guy de Chauliac et la "Grande Chirurgie". Quatre siècles de vie universitaire », *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2007, vol.6, n°3, p.39-44, [https://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005\\_2007\\_6\\_3\\_039x044.pdf](https://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2007_6_3_039x044.pdf), consulté le 14 juin 2019.
34. DESRUELLES Henri, *Histoire de la blennorrhée urétrale, (suintement urétral habituel)*, Paris, J.B. Baillière, 1854, 470 p.
35. ORIEL David, « The history of non-gonococcal urethritis. », *Sexually Transmitted Infections*, 1 octobre 1996, vol. 72, n° 5, p. 374-379.
36. BLOCH Iwan, *The history of syphilis*, Berlin, Welcome Library, 1908, 50 p.

37. BURET Frédéric, *Le « gros mal » du moyen-âge et la syphilis actuelle*, Paris, Société d'éditions scientifiques, 1894, 332 p.
38. BUMSTEAD Freeman, *The Pathology and treatment of venereal diseases*, Philadelphia, Blanchard and Lea., 1861, p. 39-82.
39. FLEGEL Kenneth, « CHANGING CONCEPTS OF THE NOSOLOGY OF GONORRHEA AND SYPHILIS », *Bulletin of the History of Medicine*, 1974, vol. 48, n° 4, p. 571-588.
40. TAMPA M., I. SARBU, C. MATEI, V. BENEÀ et S.R. GEORGESCU, « Brief History of Syphilis », *Journal of Medicine and Life*, 15 mars 2014, vol. 7, n° 1, p. 4-10.
41. GUENAU DE MONTBÉLIARD M., *Abrégé de l'Histoire et des Mémoires de l'Académie royale des sciences, tome troisième*, Paris, 1770, 700 p.
42. MORGAGNI Giambattista, *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis: libri quinque*, s.l., Apud M. C. Compère, 1820, 645 p.
43. ANDROUTSOS Georges, « L'andrologie dans les Œuvres Complètes de John Hunter (1728-1793), fondateur de la chirurgie scientifique », *Andrologie*, 2003, vol.13, n°4, p. 465-473.
44. HUNTER John, *A treatise on the venereal disease*, London, G. Pallmall and J. Johnson, 1788, 470 p.
45. BELL Benjamin et Robert CAMPBELL, *A treatise on gonorrhoea virulenta, and lues venerea*, Philadelphia, Robert Campbell, 1795, 490p.
46. ROBERT Melchior et Philippe RICORD, *Traité des maladies vénériennes*, Paris, Blosse, 1853, 526 p.
47. GROUP BRITISH MEDICAL JOURNAL PUBLISHING, « M. Léon Bassereau », *Br Med J*, 3 mars 1888, vol. 1, n° 1418, p. 498-498.
48. « Albert Neisser and the Gonococcus », *American journal of public health*, January 1995, vol. 45, p. 95-97.
49. NOEGGERATH Emil, *Die Latente Gonorrhoe im Weiblichen Geschlecht*, s.l., Forgotten Books, 2019, 142 p.
50. REVOLVY, Ernst Wertheim, <https://www.revolvvy.com/page/Ernst-Wertheim?smv=820877>, consulté le 22 avril 2019.
51. CALOENESCU M., B. CLENER, S. PETROW et S. KASATIYA, « Immunofluorescent Antibody Test for Diagnosis of Gonorrhoea », *Journal of Clinical Microbiology*, Février 1975, vol.1, n°2, p.143-146.

52. BENEDEK Thomas, « Gonorrhoea and the Beginnings of Clinical Research Ethics », *Perspectives in Biology and Medicine*, 2005, vol. 48, n° 1, p. 54-73.
53. BENEDEK Thomas, « Albert L. Neisser (1855-1916), Microbiologist and Venereologist », p. 1-7, <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/Neisser.pdf>, consulté le 16 juin 2019.
54. CAVAILLON Jean-Marc et Sandra LEGOUT, « Centenary of the death of Elie Metchnikoff: a visionary and an outstanding team leader », *Microbes and Infection*, octobre 2016, vol. 18, n° 10, p. 577-594.
55. FITE G. L. et H.W. WADE, « The contribution of Neisser to the establishment of the Hansen bacillus as the etiologic agent of leprosy and the so-called Hansen-Neisser controversy », *International Journal of Leprosy*, décembre 1955, vol. 23, p. 418-428.
56. HALIOUA Bruno, *Le procès des médecins de Nuremberg: L'irruption de l'éthique médicale moderne*, s.l., Eres, 2018, 282 p.
57. NEISSER Albert, « Syphilis, With Special Reference To Experimental Work On The Subject », *The British Medical Journal*, 1908, vol. 2, n° 2493, p. 1085-1089.
58. ORIEL David, « Eminent venereologists. 1. Albert Neisser. », *Genitourinary Medicine*, août 1989, vol. 65, n° 4, p. 229-234.
59. VOGELSANG T. M., « THE HANSEN-NEISSER CONTROVERSY, 1879-1880 », *International Journal of Leprosy*, mars 1963, vol. 31, p. 74-80.
60. LANSKA Douglas, « The Hansen-Neisser Controversy Concerning the Discovery of Mycobacterium Leprae », *World Neurology*, 10 juin 2015, <https://worldneurologyonline.com/article/the-hansen-neisser-controversy-concerning-the-discovery-of-mycobacterium-leprae/>, consulté le 23 avril 2019.
61. SKINNER Allen, « A Disease That Walks By Night: The American Expeditionary Force's Venereal Disease Campaign 1917-1919 », mars 2018, [https://history.army.mil/curriculum/wwi/docs/AdditionalResources/presentations/SkinnerHA\\_VD\\_PresentationVD.pdf](https://history.army.mil/curriculum/wwi/docs/AdditionalResources/presentations/SkinnerHA_VD_PresentationVD.pdf), consulté le 13 juin 2019.
62. SKELTON John, « The Evolution of Venereal Disease Policy of the U.S. Armed Forces », *Wichita State University*, <https://journals.wichita.edu/index.php/ff/article/viewFile/144/151>, consulté le 13 juin 2019.
63. FELTGEN K, « Histoire de la lutte contre les maladies vénériennes à Rouen », *CHU Rouen*, 2002, <https://www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/Histoire-de-la-lutte-contre-les-maladies-veneriennes-a-Rouen-1ere-partie-Dr.-Karl-Feltgen-Seance-GHHR-11-decembre-2002.pdf>, consulté le 13 juin 2019.

64. BEARDSLEY E.H., « Allied against sin: American and British responses to venereal disease in World War I. », *Medical History*, avril 1976, vol. 20, n° 2, p. 189-202.
65. GAISER Madeleine, *The Other "VD": The Educational Campaign to Reduce Venereal Disease Rate During World War II*, USA, Gettysburg College, 2016, 36 p.
66. HALL L.A., « "The Cinderella of medicine": sexually-transmitted diseases in Britain in the nineteenth and twentieth centuries. », *Sexually Transmitted Infections*, 1 août 1993, vol. 69, n° 4, p. 314-319.
67. HARRISON M., « The British Army and the problem of venereal disease in France and Egypt during the First World War. », *Medical History*, avril 1995, vol. 39, n° 2, p. 133-158.
68. TOMKINS S.M., « Palmitate or permanganate: the venereal prophylaxis debate in Britain, 1916-1926. », *Medical History*, octobre 1993, vol. 37, n° 4, p. 382-398.
69. MARSHALL Richard, « The British Army's fight against Venereal Disease in the 'Heroic Age of Prostitution' », <http://ww1centenary.oucs.ox.ac.uk/body-and-mind/the-british-army%E2%80%99s-fight-against-venereal-disease-in-the-%E2%80%98heroic-age-of-prostitution%E2%80%99/>, consulté le 26 avril 2019.
70. HOLMES Frederick, « Venereal Disease », *KU medical center*, 26 juin 2018, <http://www.kumc.edu/wwi/index-of-essays/venereal-disease.html>, consulté le 16 juin 2019.
71. FOLLOWING THE TWENTY-SECOND, « Sickness & Disease: The impact of non-combat casualties on fighting strength in the AIF », 20 janvier 2017, <https://anzac-22nd-battalion.com/sickness-disease-the-impact-of-non-combat-casualties-on-fighting-strength-in-the-aif/>, consulté le 16 juin 2019.
72. KHAN Fahd, Mukhtar SAHEEL, Ian DICKINSON et Seshadri SRIPRASAD, « The story of the condom », *Indian Journal of Urology*, 2013, vol. 29, n° 1, p. 12-15.
73. RASNAKE Mark, Nicholas CONGER, Kenneth MCALLISTER, King HOLMES et Edmund TRAMONT, « History of U.S. Military Contributions to the Study of Sexually Transmitted Diseases », *Military Medicine*, avril 2005, vol. 170, n° 4, p. 61-65.
74. « American Social Hygiene Association History and a Forecast », 15 août 2012, <https://socialwelfare.library.vcu.edu/programs/health-nutrition/american-social-hygiene-association-history-and-a-forecast/>, consulté le 16 juin 2019.

75. BROWN Kevin, « Going Home Clean: the Fight against Venereal Disease in US Military Training Camps in the First and Second World Wars: the Roles of Raymond Fosdick and Eliot Ness », 19 octobre 2015, <https://kevinbrownhistorian.wordpress.com/2015/10/19/going-home-clean-the-fight-against-venereal-disease-in-us-military-training-camps-in-the-first-and-second-world-wars-the-roles-of-raymond-fosdick-and-eliot-ness/>, consulté le 26 avril 2019.
76. BENEDEK Thomas, « History of the Medical Treatment of Gonorrhoea », *University of Pittsburgh*, <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/Gonorrhoea.asp>, consulté le 14 juin 2019.
77. « The Pathology and Treatment of Venereal Diseases, Including the Results of Recent Investigations upon the Subject », *Glasgow Medical Journal*, octobre 1864, vol. 12, n° 47, p. 346-355.
78. MÉRAT François et A.J. DE LENS, *Dictionnaire universel de matière médicale, et de thérapeutique générale: contenant l'indication, la description et l'emploi de tous les médicaments connus dans les diverses parties du globe*, Bruxelles, Société Belge de Librairie, 1837, p. 465-468.
79. HARTWELL H. F., « XV. The Treatment of Gonorrhœal Arthritis with Vaccines made from the Gonococcus », *Annals of Surgery*, novembre 1909, vol. 50, n° 5, p. 939-949.
80. BIRNBAUM G., H. BOEMINGHAUS, O. DITTRICH, O. FEHR, R. HABERMANN, A. KOLLMANN, E. LANGER, A. MORGENSTERN A. et E. SCHMIDT, *Gonorrhöe: Lymphgefäße und Lymphdrüsen Blase und Nieren · Haut · Auge Chirurgie · Ureteroskopie · Fernkomplikationen · Prophylaxe*, s.l., Springer-Verlag, 2013, 280 p.
81. TILLES Gérard et Daniel WALLACH, « Le traitement de la typhilis par le mercure, une histoire thérapeutique exemplaire », *Histoire des Sciences Médicales*, 1996, tome 30, n°4, p. 501-510.
82. BIERMAN William et Carl LEVENSON, « The Treatment of Gonorrhœal Arthritis by Physically Induced Fever \* », *Medical Clinics of North America*, 1 novembre 1937, vol. 21, n° 6, p. 1709-1721.
83. LEVINE Robert, « Gonococcal arthritis : its treatment by artificial fever therapy », *University of Nebraska Medical Center*, Omaha, Janvier 1937, p. 1-60.
84. WARREN Stafford et Karl WILSON, « The treatment of gonococcal infections by artificial (general) hyperthermia: A preliminary report », *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1 octobre 1932, vol. 24, n° 4, p. 592-598.
85. RAWSTRON S.A., K. BROMBERG et M.R. HAMMERSCHLAG, « STD in children: syphilis and gonorrhoea. », *Sexually Transmitted Infections*, 1 février 1993, vol. 69, n° 1, p. 66-75.



86. MERIWETHER Lewis, « Gonococcal conjunctivitis: a comparison of sulfanilamide, sulfapyridine, and sulfathiazole in the treatment of 120 cases », *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 1941; vol. 39, p. 322-334.
87. VAN SLYKE C. J., R. C. ARNOLD et M. BUCHHOLTZ, « Penicillin Therapy in Sulfonamide-Resistant Gonorrhoea in Men », *American Journal of Public Health and the Nations Health*, décembre 1943, vol. 33, n° 12, p. 1392-1394.
88. AMIES C. R., « Development of Resistance of Gonococci to Penicillin », *Canadian Medical Association Journal*, 7 janvier 1967, vol. 96, n° 1, p. 33-35.
89. CONNIFF Richard, « Penicillin: Wonder Drug of World War II », *Military History Magazine*, 3 juillet 2017, <https://www.historynet.com/penicillin-wonder-drug-world-war-ii.htm> , , consulté le 14 juin 2019.
90. CUTLER J.C., « Venereal disease prevention », *Cutis*, mars 1981, vol. 27, n° 3, p. 321-327.
91. CUTLER J.C. et R.C. ARNOLD, « Venereal disease control by health departments in the past: lessons for the present. », *American Journal of Public Health*, avril 1988, vol. 78, n° 4, p. 372-376.
92. TURNER Thomas et Thomas STERNBERG, « Management of the venereal diseases in the army », *Journal of the American Medical Association*, 15 janvier 1944, vol. 124, n° 3, p. 133-137.
93. KAISER PERMANENTE, « Sexually transmitted diseases in the World War II shipyards », 26 avril 2017, <https://about.kaiserpermanente.org/our-story/our-history/sexually-transmitted-diseases-in-the-world-war-ii-shipyards>, consulté le 15 juin 2019.
94. WW2 US MEDICAL RESEARCH CENTER, « Venereal Disease and Treatment during WW2 », <https://www.med-dept.com/articles/venereal-disease-and-treatment-during-ww2/>, consulté le 14 juin 2019.
95. HOOK Edward et Robert KIRKCALDY, « A Brief History of Evolving Diagnostics and Therapy for Gonorrhoea: Lessons Learned », *Clinical Infectious Diseases*, 28 septembre 2018, vol. 67, n° 8, p. 1294-1299.
96. PUBLIC HEALTH ENGLAND, « Update on investigation of UK case of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin and resistance to ceftriaxone acquired abroad », *Health Protection Report*, 20 avril 2018, vol. 12, n°14, p. 1-4.
97. WORLD HEALTH ORGANIZATION ET WORLD HEALTH ASSEMBLY, *Implementation of the Global Strategy for Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015: progress report.*, Genève, 27 avril 2015, 15 p.

98. CAZANAVE Charles, « Epidémiologie des IST et réseaux de surveillance », *CHU de Bordeaux*, avril 2017, p. 1-39,  
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-mardi-11.04/epidemio-des-ist-et-reseau-de-surveillance.pdf>, consulté le 14 juin 2019.
99. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, *Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge, rapport d'élaboration.*, octobre 2015, 40 p., [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/2015\\_11\\_05\\_rapport\\_elaboration.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/2015_11_05_rapport_elaboration.pdf), consulté le 15 juin 2019.
100. CAUMES Éric, « Actualités des IST/MST, 2017 », Annecy, septembre 2013, p. 1-43, <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/cours-automne-2017-caumes-actualites-ist.pdf>, consulté le 14 juin 2019.
101. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, *Évaluation des tests d'amplification des acides nucléiques recherchant Neisseria gonorrhoeae*, novembre 2015, 106 p., [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/taan\\_gonocoques\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/taan_gonocoques_argumentaire.pdf), consulté le 16 juin 2019.
102. WORKOWSKI Kimberly et Gail BOLAN, *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015*, CDC, 5 juin 2015, 137 p., <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>, consulté le 14 juin 2019.
103. BACHMANN Laura, « Urethritis in adult men » dans *UpToDate*, 8 avril 2019, [https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/urethritis-in-adult-men?search=urethritis%20in%20adult&source=search\\_result&selectedTitle=1~122&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.ulb.ac.be/contents/urethritis-in-adult-men?search=urethritis%20in%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~122&usage_type=default&display_rank=1), consulté le 16 juin 2019.
104. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae.*, Genève, WHO, 2012., 34 p., [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501_eng.pdf?sequence=1), consulté le 16 juin 2019.
105. TACCONELLI E. et N. MAGRINI, *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*, WHO, 2015, 7 p., [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1), consulté le 16 juin 2019.
106. LIU Y. et al., « Experimental vaccine induces Th1-driven immune responses and resistance to Neisseria gonorrhoeae infection in a murine model », *Mucosal Immunology*, 2017, vol. 10, n° 6, p. 1594-1608.

107. SEMCHENKO Evgeny , Aimee TAN , Ray BORROW et Kate SEIB, « The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to Neisseria gonorrhoeae », *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14 décembre 2018.
108. EDWARDS Jennifer, Michael JENNINGS et Kate SEIB, « Neisseria gonorrhoeae vaccine development: hope on the horizon? », *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2018, vol. 31, n° 3, p. 246-250.
109. SUAY-GARCÍA Beatriz et María Teresa PÉREZ-GRACIA, « Future Prospects for Neisseria gonorrhoeae Treatment », *Antibiotics*, juin 2018, vol. 7, n° 2, 49 p.
110. CHOW Eric et al., « Kissing may be an important and neglected risk factor for oropharyngeal gonorrhoea: a cross-sectional study in men who have sex with men », *Sexually Transmitted Infections*, 16 avril 2019.

## Résumé

Titre : Les grandes étapes historiques de l'infection à gonocoque

Résumé : Les textes qui nous sont parvenus de l'Antiquité ne permettent pas d'affirmer la présence de l'infection à gonocoque à cette période de l'Histoire. Les premières traces claires de celle-ci remontent au Moyen-Âge. L'arrivée de la syphilis en Europe va bouleverser la pathocénose, amenant les médecins de l'époque à confondre les deux maladies. Ceci engendrera un débat qui durera jusqu'au début du 19<sup>e</sup> siècle, dans le contexte du développement de la démarche clinique en vénérologie. Albert Neisser isole l'agent causal de la gonorrhée en 1879, la définissant comme une infection à part entière. Les deux Guerres mondiales verront la gonorrhée se répandre parmi les soldats, mettant en évidence la nécessité de prévoir des stratégies de prévention. Les sulfamides puis la pénicilline vont révolutionner la thérapeutique, diminuant nettement les complications liées à la maladie et la durée des hospitalisations pour la traiter. Rapidement, des cas de non réponse aux antibiotiques seront constatés. Le germe développera jusqu'à nos jours des résistances à tous les antibiotiques utilisés pour le traiter, amenant une forte crainte du monde scientifique de voir se répandre des souches résistantes à toutes les thérapies connues. Fin du 20<sup>e</sup> siècle, l'acquisition de meilleures données épidémiologiques et le suivi des souches résistantes deviennent prioritaires. Ces dernières années, la recherche de nouveaux moyens thérapeutiques se fait urgente. Une collaboration du monde politique, académique et industriel nous paraît essentielle pour la mise en place de stratégies efficaces dans le futur.

Mots clés : Neisseria gonorrhoeae, infection à gonocoque, gonorrhée, blennorragie, Histoire, Histoire de la Médecine, Albert Neisser

Title : The major historical stages of gonococcal infection

Abstract : Texts gathered from Antiquity do not allow us to assert the existence of gonococcal infection during that era. The first clear traces of it go back to the Middle Ages. The emergence of syphilis in Europe will shake the pathocenosis, leading medical doctors of the time to confuse both diseases. This will create a debate that will go on until the beginning of the 19th century, with the ongoing development of the clinical study approach in venerology. Albert Neisser isolates the causative agent of gonorrhoea in 1879, defining it as an infectious disease in its own right. The two World Wars will witness gonorrhoea spreading among soldiers, highlighting the need to develop prevention strategies. Sulfonamides, and then penicillin, will revolutionize therapy by drastically decreasing both the complications linked to the disease and the duration of hospitalization needed to treat it. Soon afterwards, cases of non-response to the treatment will appear. The germ will continue to develop its resistance to every antibiotic used to treat it, bringing fear to the scientific world that some strains resistant to all known therapies would spread. At the end of the 20th century, the acquisition of better epidemiological data and the monitoring of antibiotics resistant strains turn to be a priority. Over the past few years, research for new therapies has become urgent. Collaboration from the political, academic and industrial worlds seems essential to develop and implement new and efficient strategies in the future.

Keywords : *Neisseria gonorrhoeae*, gonococcal infection, blennorrhagia, gonorrhoea, History, History of Medicine, Albert Neisser