

Etude comparative des pénicillines sur les souches de staphylocoques pathogènes et de gonocoques et recherche de Neisseria gonorrhœae producteurs de pénicillinase isolés d'infections urogénitales

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le Novembre 1979
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par: Sara MAIGA
pour obtenir le grade de Pharmacien

Examinateurs:

Professeur Jacques JOSSELIN

Président

Professeur Oumar SYLLA

Docteur Mamadou SIMAGA

Juges

Docteur Isak M TOURE

ANNEE ACADEMIQUE 1978-1979

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godefroy COULIBALY
Econome : Monsieur Dionkounda SISSOKO
Conseiller Technique : Professeur Philippe RANQUE.

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Bernard BLANC : Gynécologie-Obstétrique
- Sadio SYLLA : Anatomie - Dissection
- André MAZER : Physiologie
- Jean-Pierre BISSET Biophysique
- Francis MIRANDA : Biochimie
- Michel QUILICI : Immunologie
- Humbert GIONO-BARBER Pharmacodynamie
- Jacques JOSSELIN Biochimie
- Oumar SYLLA : Pharmacie chimique - Chimie organique
- Georges GRAS : Toxicologie-Hydrologie
Docteur Alain DURAND : Toxicologie
- Bernard LANDRIEU: Biochimie
- J.P. REYNIER : Pharmacie galénique
- Mme P.GIONO-BARBER Anatomie-Physiologies Humaines
- Mme Thérèse FARES Anatomie-Physiologie Humaines
- Emile LOREAL : O.R.L.
- Jean DELMONT : Santé Publique
- Boubacar CISSE : Toxicologie-Hydrologie.

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA : Ophtalmologie
- Bocar SALL : Orthopédie-Traumatologie-Anatomie-Secourisme
- Mamadou DEMBELE : Chirurgie générale
- Mohamed TOURE : Pédiatrie
- Souleymane SANGARE Pneumo-Phtisiologie
- Mamadou KOUMARE : Pharmacologie-Matières médicales-Phyto & Zoopharmacie
- Pierre SAINT ANDRE Dermatologie-Vénérologie-Lèprologie
- Philippe RANQUE : Parasitologie -
- Bernard DUFLO : Pathologie médicale-Thérapeutique
- Oumar COULIBALY : Chimie organique
- Adama SISSOKO : Zoologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Aly GUIINDO	: Sémiologie digestive
-	Abdoulaye AG-RHALY	: Sémiologie Rénale
-	Sory KEITA	: Microbiologie
-	Yaya FOFANA	: Microbiologie
-	Moctar DIOP	: Sémiologie chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie - Médecine du Travail
-	Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Mamadou-Lamine TRAORE	: Gynécologie-Obstétrique-Médecine Légale
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie
-	Yacouba COULIBALY	: Stomatologie
-	Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
-	Sanoussi KONATE	: Santé Publique
-	Issa TRAORE	: Radiologie
-	Mamadou Kouréissi TOURE	: Sémiologie Cardio-Vasculaire
-	Siné BAYO	: Histologie-Embryologie - Anapath.
Mme	KEITA (Oulématou) BA	: Biologie animale
Mr.	Cheick Tidiani TANDIA	: Hygiène du Milieu.

CHARGES DE COURS

Docteurs	L. AVRAMOV	: Psychiatrie
-	Christian DUMAT	: Microbiologie
-	Mme SY (Assitan) SY	: Gynécologie
-	Isack Mamby TOURE	: Microbiologie
-	Gérard TRUSCHEL	: Anatomie-Traumatologie-Sémi.chirurgicale
-	Henri DUCAM	: Pathologie Cardio-Vasculaire
-	Boukassoum HAIDARA	: Galénique - Chimie organique - Diététique et Nutrition
-	Philippe JONCHERES	: Urologie
-	Hamadi Modi DIALL	: Chimie ANalytique
-	Mme Brigitte DUFLO	: Sémiologie digestive
Mr.	MARTIN	: Chimie Analytique
Professeur	Tiénoko MALLET	: Mathématiques
-	Amadou Baba DIALLO	: Physique
-	N'Golo DIARRA	: Botanique-Cryptogamie-Biologie Végétale
-	Lassana KEITA	: Physique
-	Souleymane TRAORE	: Physiologie générale
-	Daouda DIALLO	: Chimie générale - Minérale.

A mon père,

et

A ma mère

Pour tous sacrifices que vous avez consentis pour moi,
je vous prie d'accepter ici l'expression de mon profond
amour..

A "Aï gna"

C'est l'occasion pour moi d'exprimer ma reconnaissance pour
m'avoir toujours considérée comme ton propre enfant.

A mes frères, mes soeurs et cousins,

A mon jumeau,

A mes oncles et tantes

A mes beaux-frères, belles-soeurs et neveux,

A ma seule grand'mère qui me reste,

A tous mes parents,

Amour et affection.

A mon cher "Sidibé"

Ton soutien tant moral que matériel, et tout le sacrifice que
pour la réussite de ce travail m'ont été d'une aide exceptionnelle

Trouve ici l'expression de mes sentiments les plus sincères

A tous mes amis

Je vous remercie pour vos sentiments sincères d'amitié et pour
votre soutien moral lors de certaines épreuves difficiles.

A mes chers

Feu Abdoulaye Aly Maïga

Feu Madame Bala Yira Maïmouna Konaté

In memoriam

Aux Docteurs :

Daouda Sylla, Directeur du laboratoire central vétér

Mody Touré, Médecin vétérinaire au laboratoire centra
vétérinaire,

Je dis merci pour les énormes services rendus.
Soyez assurés de ma profonde gratitude.

A mes Maîtres Messieurs les :

Professeur Giono Barber Pharmacodynamique à l'Uni
de Dakar,

Professeur François Denis, section bactériologie

Professeur Graa, section toxicologie,

Votre sollicitude et votre généreuse contribution mo
matérielle nous ont permit d'illustrer ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements

Le Docteur Cissé, section pharmacie chimique à Dakar,

Merci pour l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé
à Dakar soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Professeur Pattyn, section bactériologie de l'Institut
de médecine tropicale "Prince Léopold" à Anvers (Belgique)

Vous avez bien voulu m'accepter et me recevoir dans votre
laboratoire et mettre à ma disposition toute votre connaissance
et votre expérience sans laquelle ce travail ne serait peut être
pas réalisé.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Aux Docteurs :

Jan Colaert
Petter Piot

Merci de m'avoir fait profiter de vos expériences, vos
conseils et votre documentation m'ont été d'un intérêt tout
particulier. Ce travail est aussi votre.

A tout le personnel de la section bactériologie de l'Institut
de médecine tropicale "Prince Léopold" d'Anvers

Mes vifs remerciements.

A Messieurs :

Le Secrétaire Général de l'OCCGE, le Docteur Cheick Sow

Le Directeur du Centre Muraz, le Docteur J.P. Moreau,

Le Docteur M. MEYRAN de la section Biologie,

Je dis merci pour m'avoir acceptée dans votre centre, m'avoir prodiguée des conseils précieux et rendu le séjour agréable.

A tout le personnel du Centre Muraz de Bobo-Dioulasso vont mes sentiments d'amitié et de profonde gratitude pour les services rendus.

Qu'il me soit permise de remercier singulièrement Monsieur Pierre Nombre qui a assuré la dactylographie de ce travail avec soins et dévouement.

A notre Doyen, Monsieur le Directeur Général de l'école nationale de Médecine et de Pharmacie,

Pour votre constance et votre contribution à notre formation Vous voudrez accepter ici mes sentiments personnels de reconnaissance pour m'avoir tant facilitée.

A Monsieur le Professeur Mohamed Touré,

Par votre volonté de soutenir toujours vos étudiants en vue de leur réussite, vous avez su sacrifier une partie si précieuse de votre temps pour nous aider. Pour le soutien tant moral que matériel, je vous prie d'accepter l'expression de ma profonde gratitude.

A tous les membres du corps professoral et tout le personnel de l'école nationale de Médecine et de Pharmacie, je dis merci pour l'intérêt qu'ils ont accordé à notre formation.

A tout le personnel du laboratoire central de Biologie à Bamako et en particulier les sections bactériologie et stérilisation,

Je suis reconnaissante pour votre gentillesse et votre disponibilité.

I. PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

Les infections urogénitales à staphylocoques pathogènes et à gonocoques prennent de plus en plus de l'ampleur. Touré et al 1977(56) tandis que selon Touré et Koita (57) l'antibiorésistance de ces souches s'affirme d'une manière inquiétante.

Devant cette situation générale d'ailleurs, l'industrie pharmaceutique lance régulièrement de nouvelles molécules, très souvent peu différentes des substances déjà connues et commercialisées à des prix qui dépassent largement le pouvoir d'achat de nos populations.

L'antibiotique le plus connu le plus ancien et le moins cher du moins sur notre marché, la penicilline commence à perdre sa place. Les résistances constatées dans ces dernières années ont fait l'objet de différentes théories parmi lesquelles la production de la β lactamase par certaines souches de *Neisseria gonorrhoeae*

L'objet de ce travail est d'étudier la sensibilité de souches de *Neisseria gonorrhoeae* et de staphylocoques pathogènes provenant de différentes infections urogénitales à une série de penicillines et aussi de voir si au Mali il y a des souches de gonocoques productrices de penicillinase.

1. LES PENICILLINES

1.1. Historique

C'est en 1927 que le bactériologiste Alexander Fleming constata la destruction d'une colonie de staphylocoques contaminée par un penicilium. Il isola la moisissure en culture pure et pensait alors avoir affaire au penicilium rubrum.

Ce n'est qu'en 1945 que THOM aux Etats Unis établit définitivement qu'il s'agissait de penicillium notatum.

Fleming nomma cette substance active penicilline. Il constata qu'elle n'était pas toxique pour les animaux, et ne détruisait pas les leucocytes ou les hématies. Il existait pourtant une instabilité, et il ne parvint pas à l'isoler.

En 1938, Florey et Chain, à Oxford, réussirent à préparer une petite quantité de penicilline pure qui manifesta une grande efficacité contre les staphylocoques et permit en 1941, de guérir des malades atteints de septicémie.

La penicilline devait être synthétisée par Du Vigneaud en 1947. La préparation se fait toujours à partir des penicilliums.

Ceux-ci sont de simples moisissures de la famille des Aspergillacées. Saprophytes banaux, ils se développent sur le pain humide en donnant un feutrage verdâtre. Au microscope, ils apparaissent formés de filaments ramifiés et cloisonnés.

1.2. Chimie

1.2.1. Production à partir de souches microbiennes :

1.2.1.1. Sélection des espèces et des souches :

La souche de Fleming était par un hasard la plus intéressante au point de vue rendement pour la culture en surface. Le penicillium Chrysogenum isolé sur un melon se montra toutefois plus avantageux que le P. notatum pour la culture en profondeur.

Les souches sélectionnées sont d'une part celles qui donnent les meilleurs rendements, et d'autre part celles qui sont facilement cultivées et qui élaborent peu de pigment. Ce dernier est un obstacle à la purification.

1.2.1.2. Condition de culture :

Depuis 1941, on cultive en profondeur surtout le P. chrysogenum, ce qui nécessite l'agitation du milieu avec apport d'air stérile. Toute contamination est à éviter car de nombreux microorganismes sécrètent de la pénicillinase qui détruit les penicillines.

Les milieux de culture sont les suivants :

- Autrefois, le milieu synthétique de CRAPÉK qui est à base de glucose, de nitrate de Na, de chlorure de potassium, de phosphate disodique, de sulfate de magnésium et de fer. Il est stérilisable à l'autoclave

- Aujourd'hui on utilise toujours des sucres mais en y ajoutant des sources carbonées telles, le "corn steep" ou jus de trempage du maïs, le macéré de son, des amidons.

L'azote nitrique est favorable. Des stimulants de la production tels l'histidine, l'arginine et l'acide glutamique et des sels minéraux comme le soufre, le phosphore, le potassium, le magnésium et le fer y sont ajoutés. L'orientation de la production se fait par addition de précurseurs au milieu. Pour obtenir un rendement accru en pénicilline on ajoute de l'acide phénylacétique ou de phényl acétamide.

Sans précurseurs et à partir de certaines souches nous aboutissons surtout à la production d'acide amino 6 pénicillanique.

1.2.2. Production industrielle :

1.2.2.1. Préparation de l'inoculum et de la Culture :

Les spores de la souche sélectionnée sont d'abord cultivées au laboratoire dans un petit volume du milieu nutritif spécial. Puis la culture obtenue sert à ensemencer un volume plus grand du milieu et ainsi de suite jusqu'à obtention de l'inoculum d'un volume de deux litres environ.

La culture proprement dite se fait dans des cuves de 60 à 100 m³ en milieu un peu moins riche en sucre. La fermentation a lieu en milieu stérile, aéré, agité et à température et PH constants.

1.2.2.2. Extraction de la pénicilline :

Après filtration sur filtre-presse pour éliminer le mycélium, et acidification par l'acide phosphorique, l'extraction est réalisée par l'acétate d'amyle à 0°.

La purification se fait par passage en milieu aqueux tamponné à PH 7,2, puis nouveau passage en milieu organique après acidification.

La dernière solution est obtenue dans l'acétate d'amyle. On concentre, puis neutralisation par une base organique le triéthylamine, d'où la pénicilline cristallisée à partir de laquelle sont préparés les sels.

1.2.2.3. Essais :

1.2.2.3.1. Méthode par diffusion :

Dans la méthode de Heatley on utilise de petits cylindres de dimensions déterminées, de porcelaine ou d'acier inoxydable, ou des disques de papier que l'on dispose dans la boîte en les espaçant régulièrement. On y dispose des quantités connues des solutions à titrer et des substances étalons.

Après incubation à 37° et une durée de 16 heures environ, l'activité inhibitrice des substances essayées se traduit autour des cylindres ou des disques pour des zones claires circulaires sur le fond opaque de la culture.

L'unité de référence est l'unité internationale UI égale à 0,59 ug de pénicilline cristallisée.

1.2.2.3.2. Méthode par dilution : en milieu liquide :

- Dans une série de tubes à essai stériles, on introduit des doses croissantes, d'une part, d'une solution étalon d'activité connue et d'autre part, de la solution à titrer.

On ajoute dans chaque tube un volume constant, d'un milieu nutritif ensemencé avec un germe déterminé.

On porte trois à quatre heures au bain-marie à la température de 37°, l'inhibition se traduit par l'absence de culture visible dans les tubes. Il est plus avantageux d'observer le virage d'un indicateur coloré, la multiplication des bactéries en bouillon peptoné glucosé entraînant l'acidification du milieu et le virage du rose franc au jaune de la phénol Sulfone phtalique. L'indicateur reste rose dans le premier tube où la concentration en antibiotiques est suffisante pour provoquer l'arrêt de croissance ;

- On peut également faire un dosage turbidimétrique en mesurant avec un photomètre, la densité optique des différents tubes, qui est d'autant plus élevée que la croissance bactérienne est plus importante.

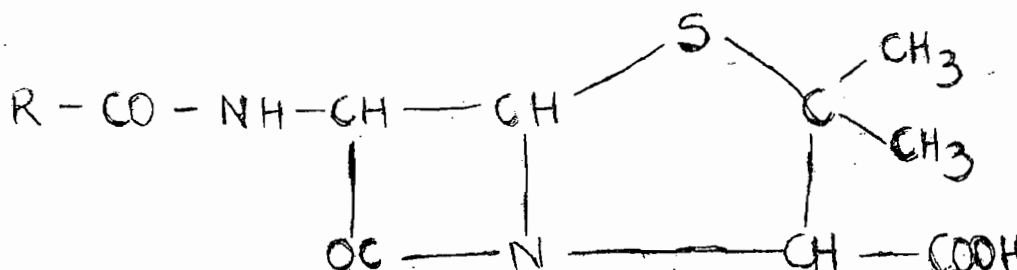
Ces méthodes de dilutions sont plus rapides.

1.2.3 Structure et Synthèse :

1.2.3.1. Structure :

1.2.3.1.1. Formule générale :

Schéma
N° 1



Elle met en évidence :

- une constitution peptidique avec 2 groupes amides
- un cycle thiazolidine porteur d'un groupement carboxyle et de 2 groupements méthyl.
- un cycle azétidine comportant un groupe β -lactame (amide intracyclique) et un groupe amino acyclé.

C'est par le radical acyle R - CO - que se différencient les diverses pénicillines.

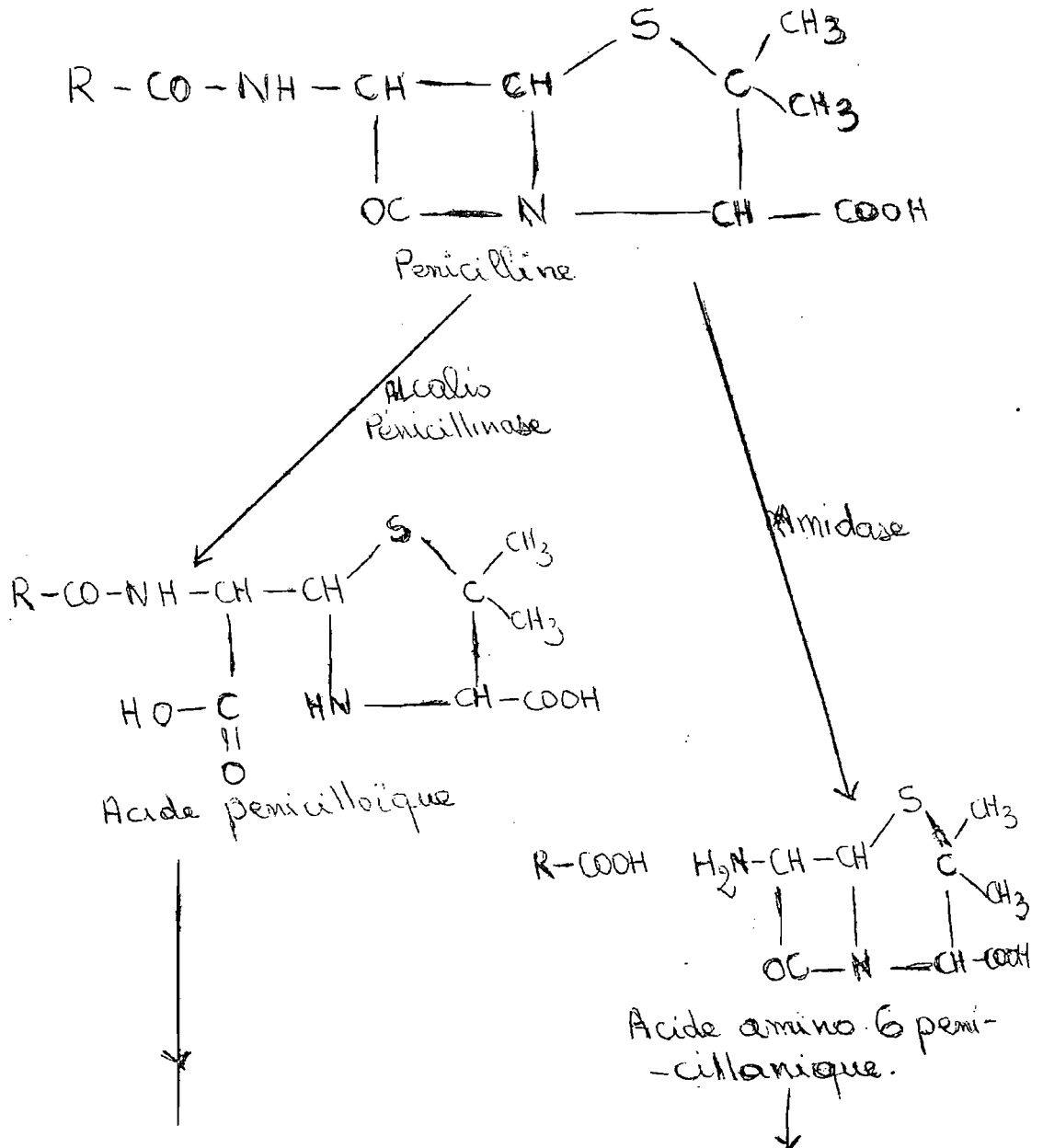
1.2.3.1.2. Détermination de la structure :

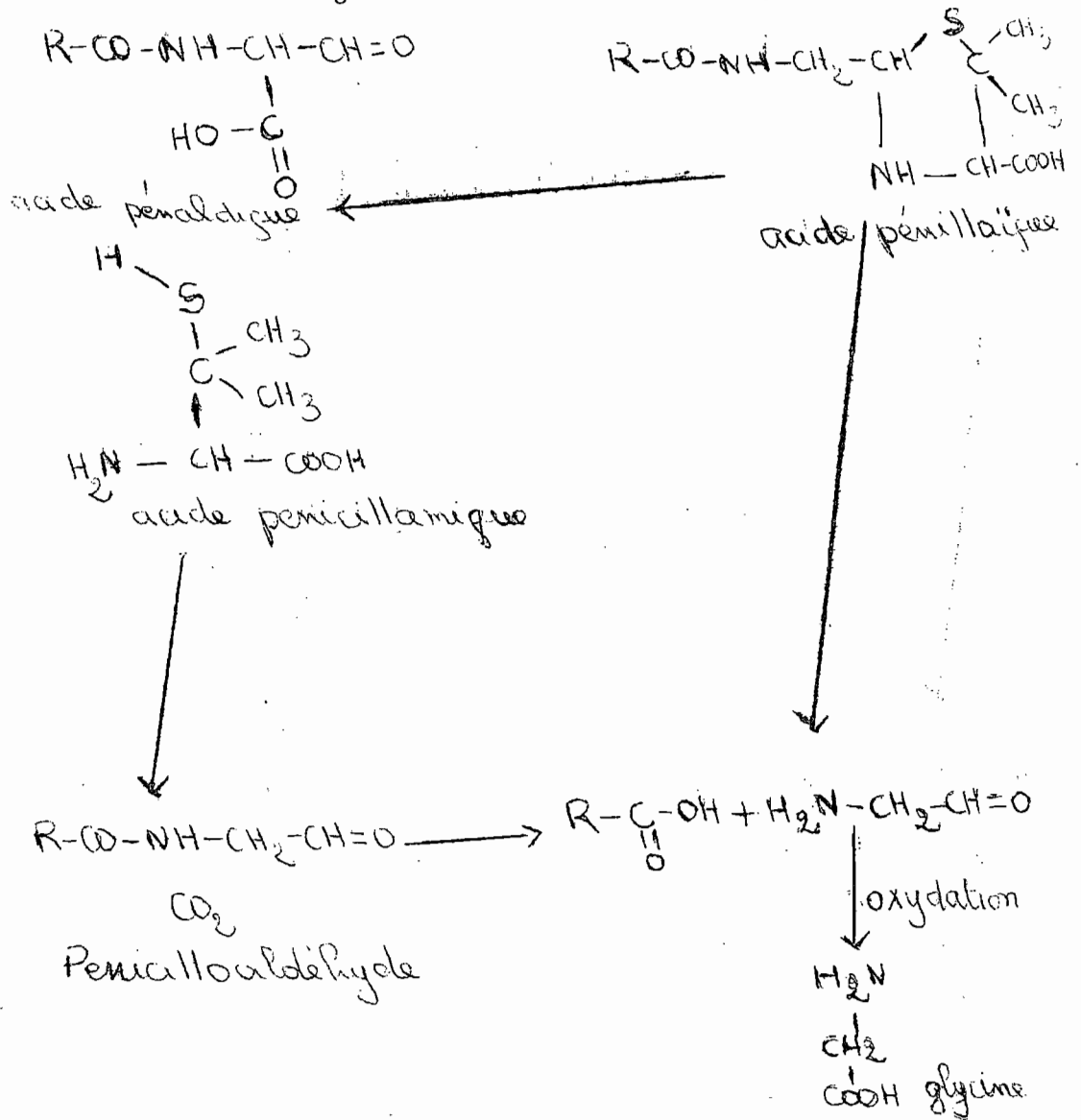
Elle a été faite par des réactions multiples de dégradation, l'hydrolyse soit par les agents chimiques tels les acides, les bases ou le $Hg\ Cl_2$, soit par les enzymes :

- l'hydrolyse ménagée par les alcalis dilués et la pénicillinase entraîne une hydrolyse du groupe lactame en donnant l'acide pénicilloïque qui par décarboxylation donne l'acide penilloïque ;

- l'hydrolyse en acide amino-6 pénicillanique est obtenu par action d'une amidase sécrétée par divers actinomyces, d'où hydrolyse du groupe amino en 6 sans ouverture du cycle azetidone.

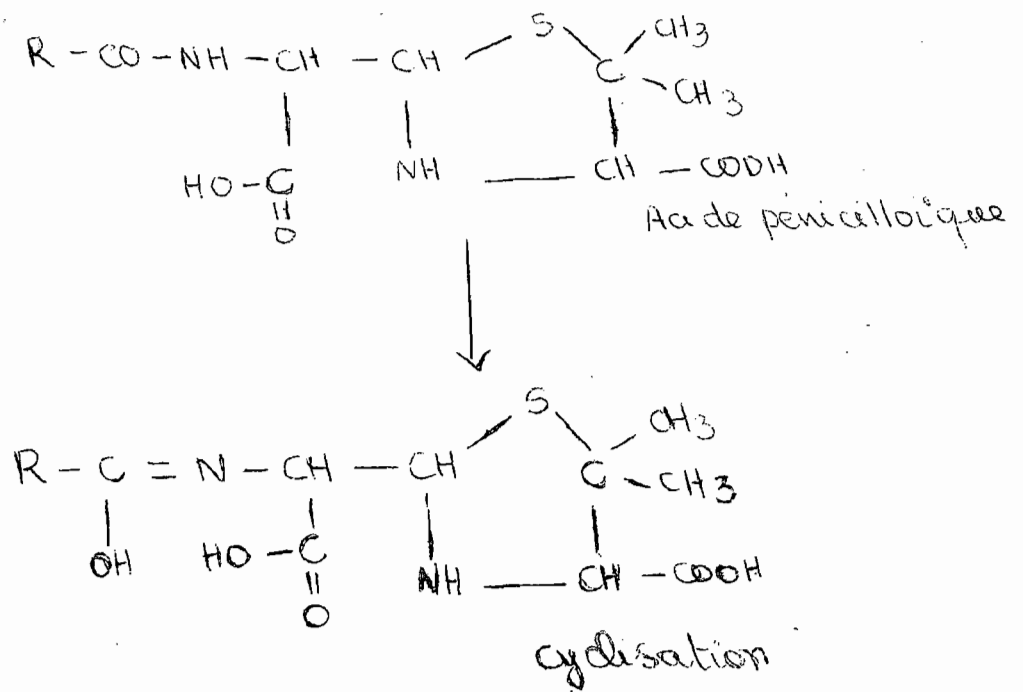
Le schéma n°2 illustre ces données.

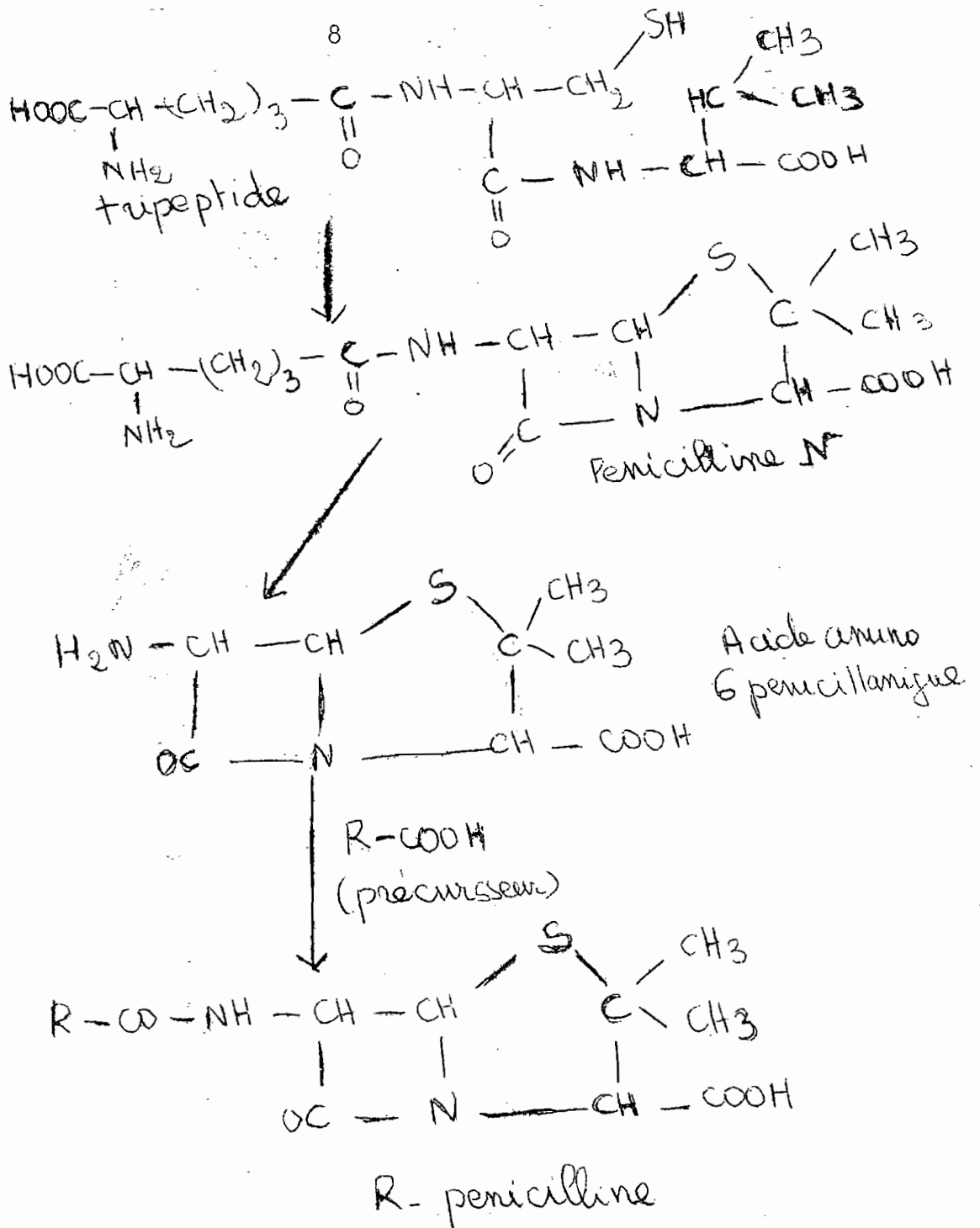




1.2.3.2. Synthèse :

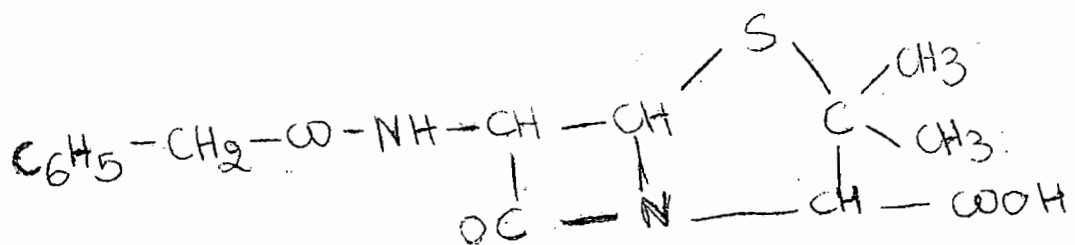
La synthèse de l'acide pénicilloïque ne présente pas de difficultés majeures. Par déshydratation le cycle B-lactame se ferme, et l'oxazolone est obtenue par une cyclisation.



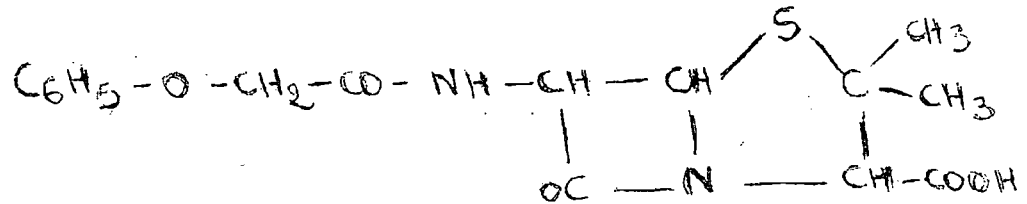


1.2.5. Les pénicillines naturelles

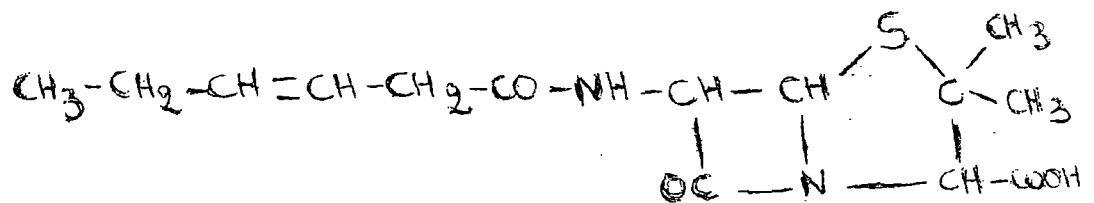
- La pénicilline G ou benzyl pénicilline



- La pénicilline V = phenoxyéthyl pénicilline



- La pénicilline F : pentène 2 yl pénicilline



Leur préparation se fait en ajoutant au milieu de culture du champignon un précurseur du type R-COOH.

1.3. PHARMACODYNAMIE :

L'action physiologique des pénicillines naturelles la plus active est celle de la pénicilline G.

1.3.1. Activité bactériostatique :

La pénicilline G à très faible concentration inhibe la croissance des cocci Gram positif des cocci Gram négatif, de bactéries anaérobies agents de la gangrène gazeuse et de septicémies. Elle inhibe également le développement de spirochètes. Par contre, elle est sans action sur les entérobactéries à Gram négatif, le bacille tuberculeux, les amibes, les virus.

1.3.2. Toxicité

La pénicilline G est remarquable par sa très faible toxicité même par voie intraveineuse pour l'homme et les mammifères à l'exception du cobaye.

Elle peut seulement provoquer quelques accidents allergiques.

1.3.3. Inconvénients :

Les inconvénients majeurs de la pénicilline G sont :

- sa destruction par les sucs digestifs, ce qui interdit la voie buccale ;
- son élimination très rapide et surtout la pénicillino-résistance microbienne. Beaucoup de germes sont actuellement devenus résistants à la pénicilline par sécrétion de pénicillinase.

La pénicilline V, résiste aux sucs digestifs, mais elle est attaquée par la pénicillinase des bactéries de l'intestin.

Ces inconvénients nous amènent à la fabrication de pénicillines semi-synthétiques résistantes aux sucs digestifs et à la pénicillinase.

1.4. APPLICATION THERAPEUTIQUE :

La pénicilline G est administrée sous forme de sels de Na et de K dont on fait les solutions aqueuses extemporanées injectées par voie intramusculaire, parfois intraveineuse en perfusion pour les posologies très élevées, ou par voie locale sous forme de pommade.

Elle agit en empêchant la biosynthèse de la paroi microbienne. Ce mécanisme justifie :

- que les pénicillines sont bactériostatiques ;
- qu'elles n'ont pas de toxicité pour l'hôte.

La posologie varie en fonction de la gravité de la maladie, et de la sensibilité du germe.

La pénicilline G est présentée dans des flacons de 100 000 à 1 000 000 UI.

Les accidents de sensibilisation ne sont pas à négliger.

1.5. LES DERIVES :

C'est à partir de l'acide amino-6 pénicillanique qu'on peut passer à toute une série de dérivés hémisynthétiques qui ne sont pas détruits par la pénicillinase ou bien qui résistent au suc gastrique.

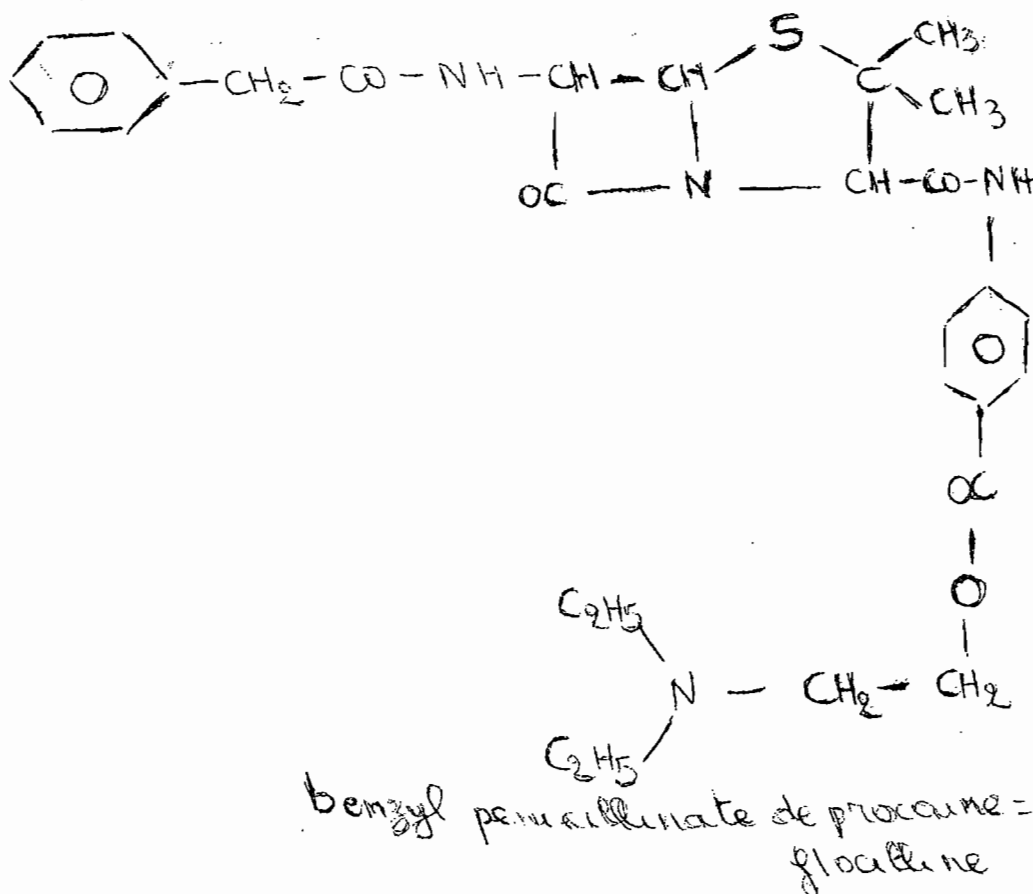
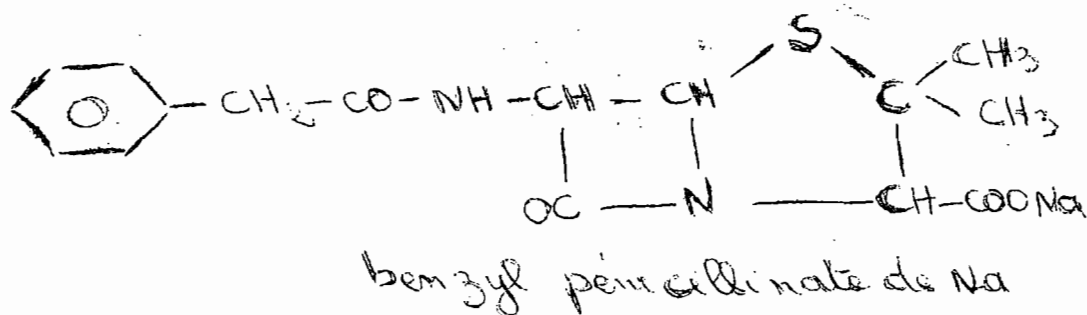
1.5.1. Pénicillines à spectre G mais d'action prolongée.

Suivant la formule $P - COO \text{ (E)}$

La rapidité d'élimination urinaire de la pénicilline G est un premier défaut. Pour prolonger son action et éviter les injections répétées, des sels de bases organiques moins solubles et plus lentement résorbées ont été préparés.

1.5.2.1. La bipénicilline :

Qui associe la benzyl pénicillinate de Na au benzyl pénicillinate de procaïne, il faut une injection par 24 heures.



La flocilline est micronisée avec du monostéarate d'AL. Sa durée d'action est de 72 heures et à dose unique de 3 millions d'unités admise par l'OMS (organisation mondiale de la santé) comme traitement "minute" de la syphilis.

Elle est contre indiquée chez le nourrisson car la procaïne peut provoquer des convulsions.

Elle a une grande affinité pour le tissu pulmonaire. En intramusculaire la dose limite est 500 000 UI par jour car elle est relativement toxique.

1.5.3. Pénicillines à Spectre G mais stables dans le tube digestif :

Le deuxième grand défaut de la pénicilline G est son instabilité en milieu acide. On dispose aujourd'hui de dérivés capables de résister à l'acidité gastrique.

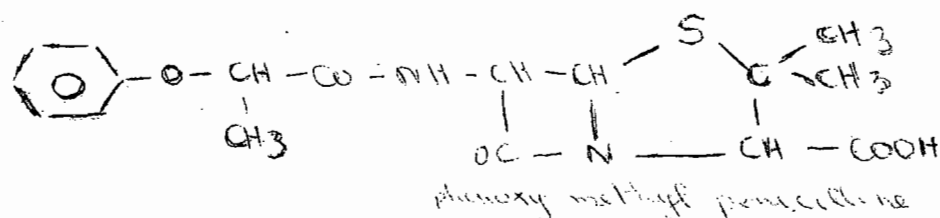
1.5.3.1. L'extencilline qui n'a qu'une courte durée dans sa forme ingérable, d'où la nécessité de 2 à 3 prises par 24 heures.

1.5.3.2. La pénicilline V ou Oracilline ou Ospen. Ce n'est pas un sel de pénicilline G, mais une autre variété de pénicilline naturelle utilisée sous forme acide.

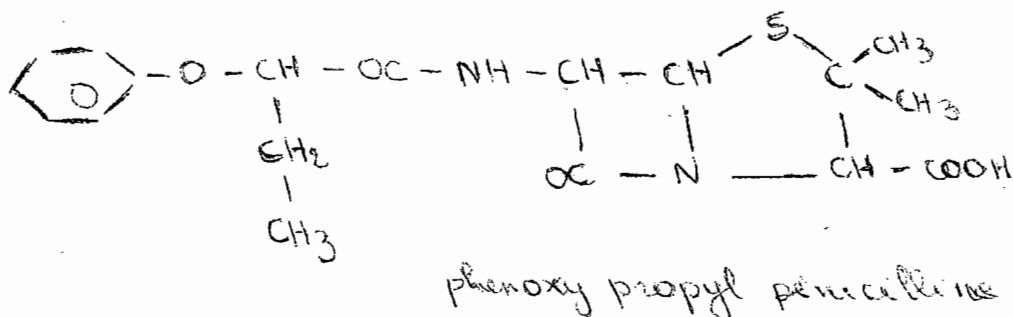
L'absorption se fait au niveau du duodénum, mais il faut des doses doubles de celle de la pénicilline G, si l'on veut obtenir des taux sanguins comparables. Les prises sont à répéter toutes les 6 heures. La posologie usuelle quotidienne est de 3 à 4 millions d'unités. On le retrouve sous forme de comprimés, de sirop ou en suspension à usage pédiatrique.

1.5.3.3. Phénéticilline encore appelée Synthécilline pénicilline plus ou Broxil. (1959)

R - COOH est l'acide phénoxy propionique.

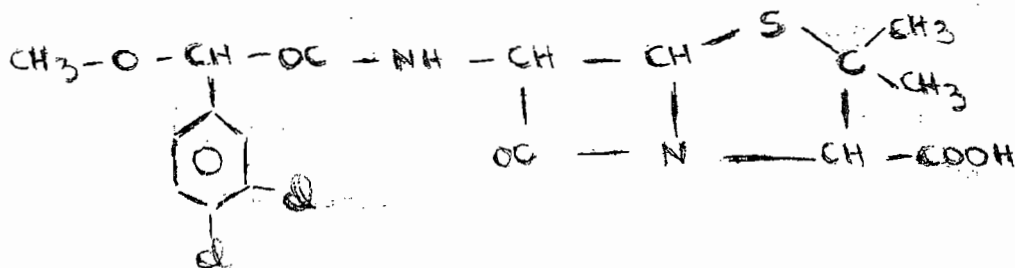


1.5.3.4. Propicilline ou domocilline (1960)



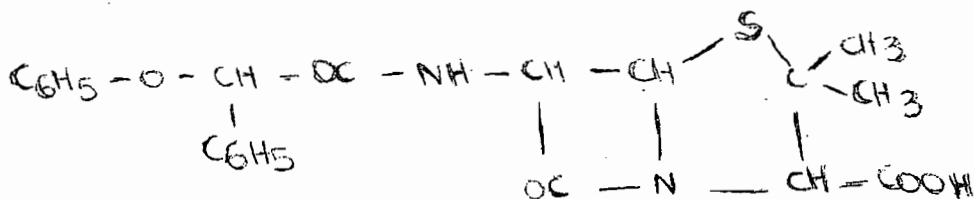
1.5.3.5. Clometocilline ou Rixapen :

Elle dérive de l'acide méthoxy-2 (dichloro 3,4 phényl)- 2 acétique, c'est l' méthoxy dichloro 3,4 benzyl pénicilline.



1.5.3.6. Phenbencilline : c'est un dérivé de l'acide phenoxy phenyl acétique.

Elle est non utilisée en France



phenoxy phenyl penicilline

1.5.3.7. Résumé

1.5.3.7.1. Les avantages sont :

- la stabilité en milieu gastrique
- l'absorption intestinale qui est rapide et complète
- la diffusion tissulaire rapide sauf dans le L.C.R.

1.5.3.7.2. Inconvénients :

- élimination rapide d'où il faut plusieurs prises,
- résistance à la pénicillinase est supérieure à celle de la pénicilline G, mais insuffisante et surtout inconstante.

1.5.3.7.3. Utilisation :

Il y a une action efficace sur les infections à streptocoques, pneumocoques, méningocoques et gonocoques.

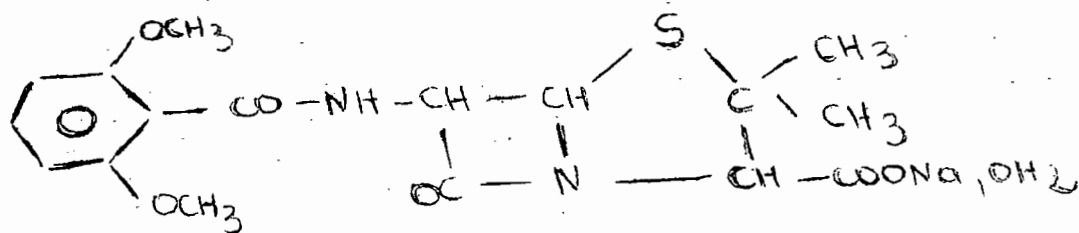
La dose varie de 1 à 3 grammes par jour en 4 à 6 prises. La voie utilisée est la voie orale.

1.5.4. Pénicillines résistantes à la pénicillinase :

Elles sont utilisées contre les germes devenus pénicillino-résistants.

1.5.4.1. Methicilline encore appelée flabelline, penistaph ou Celbenine.

La synthèse a été faite en 1960 par CHAIN Batchelor et Robinson. Elle s'utilise sous forme de sel de sodium.



diméthoxy 2,6 benzamido 6
pénicillinate de sodium mono-
hydrate.

La flabelline est protégée par le noyau diméthoxy, le cycle lactamique résiste à la pénicillinase.

Elle est donc très active sur les souches de staphylocoques.

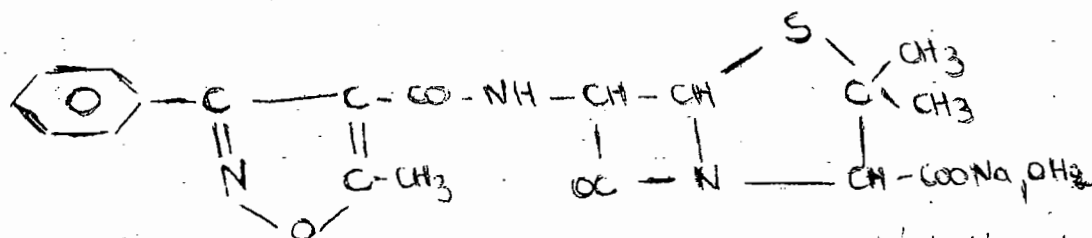
Action bactéricide, mais les doses bactéricides sont proches des doses bactériostatiques.

Elle est détruite par voie digestive. On l'utilise par voie intramusculaire profonde, par voie veineuse ou par voie locale.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire, d'où présente un intérêt dans les staphylococcies du tractus urinaire. On peut retarder l'élimination par addition de probénécide

Les inconvénients se résument aux atteintes interstitielles rénales avec hématurie et aux atteintes cutanées allergiques.

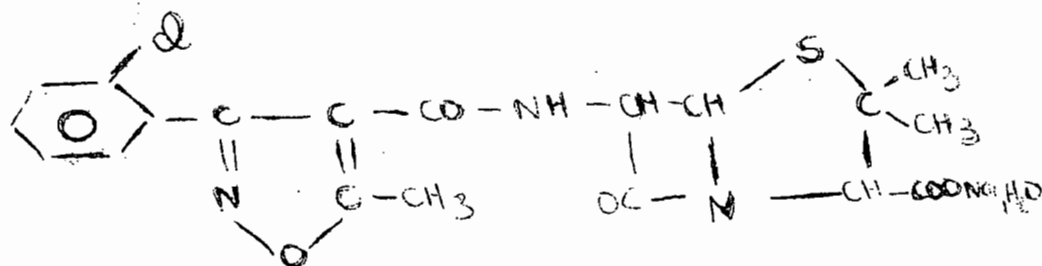
1.5.4.2. OXACILLINE ou Bristopen (1961)



Sel de Na monohydraté de l'acide
phényl 3 méthyl 5 isoxazole car-
boxylique.

Son action porte essentiellement sur le staphylocoque, le streptocoque et le pneumocoque. Son activité est nettement supérieure à celle de la méthicilline.

1.5.4.3. Cloxacilline ou Staphybiotic ou Orbénine (1962)



ortho - dibromophenyl 3 méthyl 5
isoxazolyl 4 pénicillinate de
Na monohydrate,

Action anti-staphylococcique puissante, la cloxacilline est insensible à la pénicillinase staphylococcique.

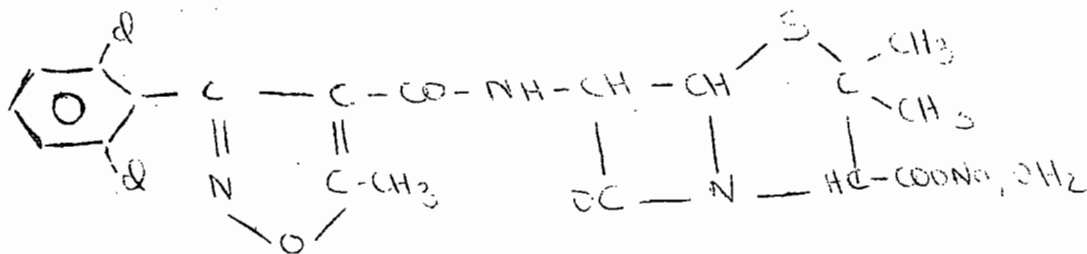
L'action bactéricide se manifeste par la destruction des germes à des concentrations seriques à peine supérieures aux concentrations bactériostatiques.

Les doses thérapeutiques courantes réalisent donc toujours un traitement bactéricide.

Bonne tolérance, elle n'exerce aucune action toxique viscérale, en particulier sur les fonctions hépatiques.

L'acido-stabilité, et l'excellente absorption digestive du staphylobiotic permettent de l'administrer par voie orale. On ne doit jamais l'utiliser par voie intra-oculaire.

1.5.4.4. Dicloxacilline ou Diclocil (1966)



(di halo 3,6 phenyl) 3 méthyl 5
isoxazolyl 4 pénicillinate de Na
monohydrate.

Pénicilline de synthèse active par voie orale. Il se caractérise par une très grande stabilité en milieu acide, donc antibiotique non détruit au niveau de l'estomac.

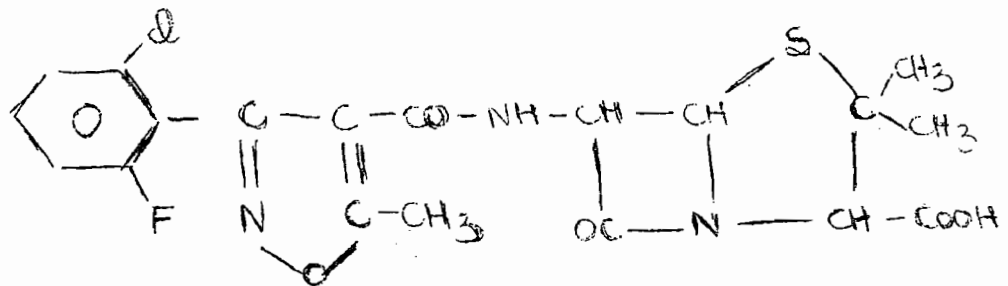
Son spectre intéresse la majorité des germes Gram positif et en particulier, les streptocoques et les staphylocoques, sensibles ou résistants à la pénicilline.

Par voie orale à dose égale, les taux sanguins sont beaucoup plus élevés que ceux qu'on obtient avec la pénicilline G ou la pénicilline V.

Totalement absorbé au niveau du tube digestif, il diffuse largement dans les tissus et organes. L'élimination rénale est précoce et très importante.

Les inconvénients sont les troubles digestifs et l'allergie.

1.5.4.5. Fluclouxacilline: (1970)



(Chloro 3 fluoro 6 phényl 13
méthyl 5 isoxazolyl 4 pénicilline)

Le pouvoir bactéricide de la fluclouxacilline sur les bactéries Gram positif, y compris des staphylocoques dorés résistants à la pénicillinase, est comparable à celui de l'oxacilline et environ 4 fois plus fort que celui de la cloxacilline. Quand on l'administre par voie orale la concentration sérique moyenne est 2 à 6 fois plus importante que celle de ces deux médicaments.

1.5.4.6. Résumé :

Les pénicillines résistant à la pénicillinase sont utilisées sous forme de sels de Na en général.

- Avantages : elles résistent à l'hydrolyse par la pénicillinase ou par les acides.

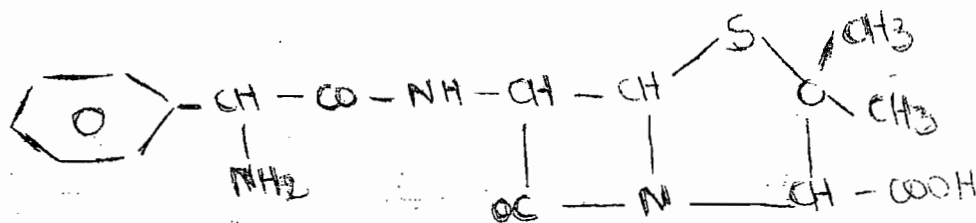
- L'inconvénient est l'élimination rapide.

- Emploi : Elles sont employées dans les infections à germes pénicillino-résistants avec une dose de 2 à 3 grammes par jour en 4 à 6 prises par voie orale.

Dans les cas graves on procède à l'injection intramusculaire et intraveineuse.

1.5.5. Pénicillines à Spectre élargi :

1.5.5.1. L'Ampicilline : ou totapen, pénicilline synthétisée en 1964, par le laboratoire Bristol.



acide (d' amino phényl acétamide)
6 pénicillanique.

Elle est détruite par la pénicillinase. Utilisée sous deux formes :

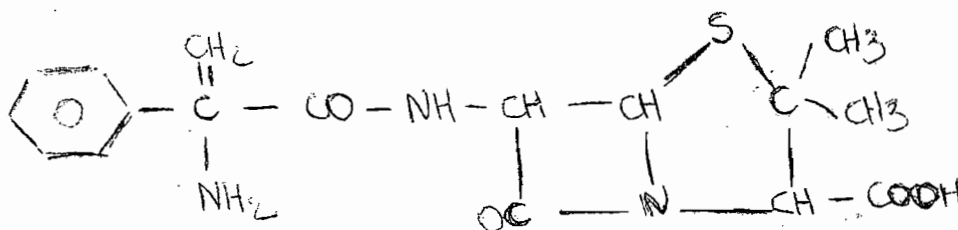
- la forme d'acide trihydraté par voie orale
- la forme de sel sodique par voie injectable.

Son spectre s'étant sur les germes (Gram positif et Gram négatif. Non détruite par voie orale, elle diffuse bien dans les tissus, dans la lymphe et le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination est faite par la bile sous forme active, et par les urines.

L'ampicilline est indiquée dans beaucoup d'infections.

1.5.5.2. La métampicilline (ou Swipen ou Magnipen).



Obtenu par condensation d'une molécule d'ampicilline et d'une molécule de formol, elle tend à s'hydrolyser en milieu acide en libérant de l'ampicilline ; elle résiste mieux que cette dernière à la pénicillinase. On l'utilise par voie orale et parentérale, l'injection intraveineuse permet d'obtenir des concentrations biliaires très fortes.

1.5.5.3. Pivampicilline ou Pivatil ou Pondicilline

C'est un ester de l'ampicilline qui est très rapidement résorbé par voie digestive puis hydrolyse en ampicilline.

Les taux sériques sont supérieurs à ceux obtenus par un traitement par l'ampicilline. Les doses sont donc moindres.

1.5.5.4. Dexacilline ou dihydro ampicilline ou sel sodique d'épicilline :

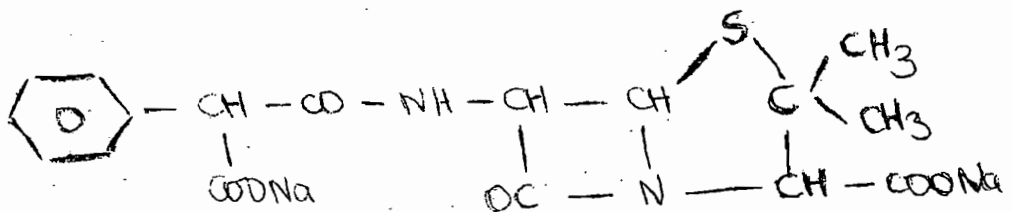
Cliniquement, il s'agit d'un dérivé de l'acide 6 amino pénicillanique, voisin de l'ampicilline dont elle se rapproche également par son spectre d'action in vitro.

La dexacilline est active aussi bien sur les bactéries Gram négatif que Gram positif.

Parfaite tolérance, elle est peu allergisante, active tant par voie orale que parentérale, dénuée de toxicité même à très forte dose, elle apparaît comme une heureuse acquisition, dans le traitement des maladies infectieuses. Elle est indiquée dans les infections aiguës **sub**-aiguës ou chroniques à germes sensibles, quelques soient la localisation et l'âge du patient.

La dexacilline n'est pas active sur les germes producteurs de pénicillinase.

1.5.5.5. Carbenicilline ou Pyopen (1967)



Sel disodique de l'acide d'acétoxy benzyl pénicillanique.

Pénicilline semi-synthétique à large spectre, elle est active sur le pyocyanique et d'autres germes hospitaliers résistants à l'ampicilline et aux céphalosporines.

Elle est utilisée par voie parentérale, et la perfusion veineuse continue de 1 gramme à 1,5 grammes par heure chez l'adulte donne des taux sériques de 100 à 200 ug/ml.

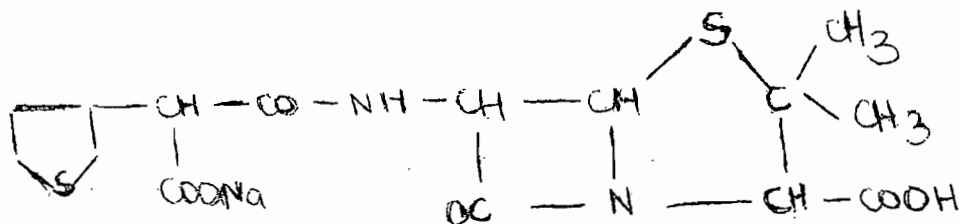
Elle diffuse dans le L.C.R. surtout en cas d'inflammation des méninges. La pénétration osseuse semble bonne, permettant de traiter des ostéomyélites à pyocyanique.

L'élimination se fait par les urines et la bile, et elle est ralentie par le probénécide, ce qui n'est pas sans intérêt en raison du prix très élevé de la carbénicilline.

Outre les accidents allergiques, des élévations transitoires des transaminases et des anémies hémolytiques après administration de carbénicilline ont été décrites. Chez l'insuffisant rénal, des posologies excessives peuvent entraîner des convulsions.

1.5.5.6. Ticarcilline (1970)

C'est une nouvelle pénicilline distinctive par son action sur les infections à Gram négatif.

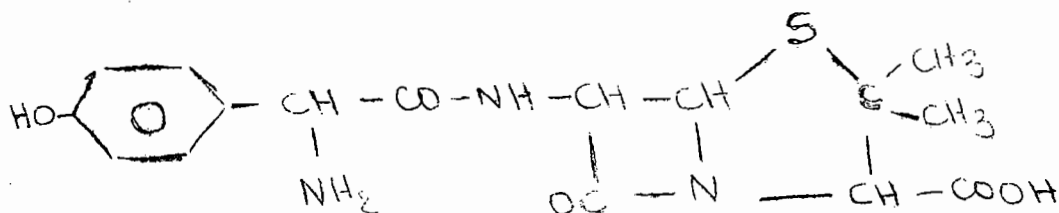


Sel monosodique de l'acide 2 carboxy
thiazol pénicillanique.

Elle est indiquée dans les septicémies bactériennes, les infections de la peau et des tissus, les infections respiratoires ou urinaires.

C'est un bactéricide non absorbé par voie orale, elle est administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse.

1.5.5.7. Amoxicilline ou Hiconcil, ou Amoxil (1972) ou clamoxyl.



Acide para hydroxyd amino
phényl acétamido 6 pénicillanique.

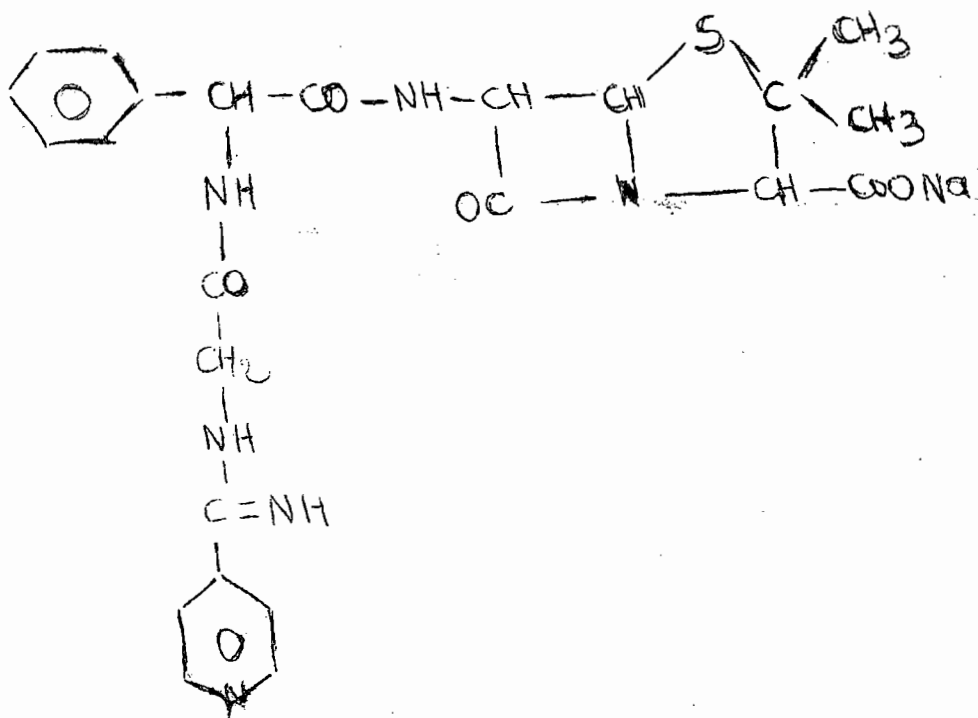
Nouvelle pénicilline semi-synthétique, mise au point par l'université de Columbia à New York et par Beecham en Grande Bretagne, mérite une attention particulière.

Elle diffuse bien dans les tissus. Les essais cliniques contrôlés ont montré que pour le traitement de nombreuses maladies infectieuses, l'efficacité de l'amoxicilline est à dose deux fois moindre, aussi élevée que celle de l'ampicilline.

L'activité puissante, le spectre d'action particulièrement vaste, couvrant la plupart des Gram positif et négatif une absorption digestive, une diffusion humorale et une concentration tissulaire qui est excellente, l'absence de toxicité, la très bonne tolérance digestive, la simplicité de prises orales à une posologie très maniable justifient la large utilisation du produit et en font une acquisition thérapeutique remarquable en pathologie infectieuse.

1.5.6. Quelques nouvelles pénicillines :

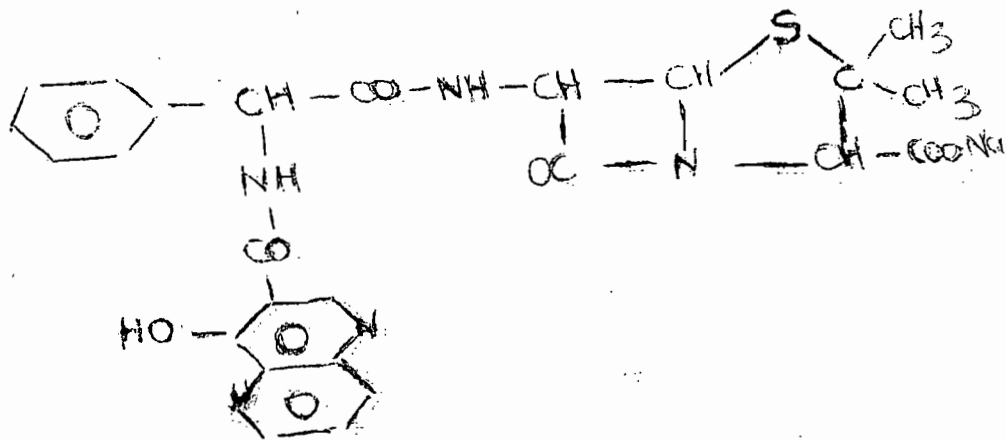
1.5.6.1. Pirbenicilline : (54)



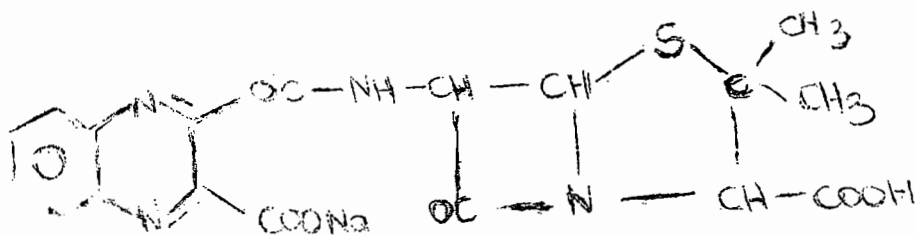
Pénicilline hémisynthétique qui montre une grande activité in vitro sur les souches de pseudomonas aeruginosa autant que la ticarcilline ou la carbénicilline.

1.5.6.2. PC - 904 (13)

C'est le 6 [a (4 hydroxyl 1,5 naphthyridine
3 - carboxamido) phenylacetamido] penicil-
linate de Na.



Le PC- 904 est une nouvelle pénicilline héli-synthétique avec un large spectre d'activité sur les cocci Gram positif et les bacilles Gram négatif. A une concentration de 1,56 ug/ml, elle inhibe 100% de protéus mirabilis isolés, 89% de pseudomonas aeruginosa, 67% d'escherichia coli et 45% d'entérobacter . . . A la concentration de 12,5 ug/ml, elle inhibe 75% de klebsiella et 67% de serratia marcescens . . . Elle est aussi active que la mezlocilline, l'azlocilline, la ticarcelline, la carbénicilline et l'amoxicilline sur l'escherichia coli, le klebsiella et le pseudomonas aeruginosa.

1.5.6.3. Quinacilline :

Carboxy 3 quinoxalinyloxy
pénicilline

Elle possède un pouvoir antibiotique très élevé contre Staphylo-
coccus aureus et est un mauvais inducteur de la pénicillinase.

1.5.6.4. Citons en passant l'azlocilline, la mezlocilline et
la bacampicilline. Cette dernière est un nouveau produit oral
transformé rapidement en ampicilline in vivo.

2.5. Caractères métaboliques et physiologiques :

Le staphylocoque est oxydase négatif et catalase positif.

2.5.1. Métabolisme glucidique :

Le staphylocoque dégrade un grand nombre de sucres dont le glucose, le lactose, le saccharose, le fructose, le mannose, le glycérol, le galactose, sans production de gaz. Seule à une grande valeur pratique la fermentation de la mannite réalisée par staphylococcus aureus.

2.5.2. Métabolisme protéinique :

Le staphylocoque ne produit pas d'indol, il liquéfie la gélatine.

2.5.3. Métabolisme lipidique :

Les lipides sont dégradés, grâce à des lipases et une lecithinase que l'on décèle facilement sur milieu approprié.

2.5.4. Pouvoir réducteur :

Les nitrates sont réduits en nitrites par le staphylococcus aureus.

2.6. Vitalité et résistance :

A 4° le staphylocoque conserve sa vitalité pendant trois mois dans le pus, pendant un an sur gélose; il est détruit à 58° au bout de 60 minutes; il pousse en milieu hypersalé et cette condition est réalisée dans le milieu Chapman au mannitol, véritable milieu sélectif et diagnostic. Le staphylocoque est sensible à la plupart des antiseptiques; aux phénoliques notamment l'hexachlorophène, au formol à 35%, aux savons et détergents synthétiques, aux ammoniums quaternaires, aux halogènes comme le chlore, la teinture d'iode qui a une activité rapide en deux minutes; il est sensible aux sels de mercure mais certaines souches peuvent acquérir une résistance extrachromosomique aux mercuriels.

2.7. Caractères propres du Staphylococcus aureus :

L'identification de staphylococcus aureus repose sur certaines propriétés appelées critères du pouvoir pathogène du staphylocoque.

2.7.1. Production du pigment :

C'est un critère très relatif. La production du pigment dépend de certains facteurs. L'oxygène est nécessaire et le CO₂ le favorise. L'optimum thermique de la production est de 20°C et ne correspond pas à l'optimum thermique de la croissance qui est 37°C. Ainsi des colonies peuvent se pigmenter plus intensément à la sortie de l'étuve.

Les différents milieux de culture sont inégalement favorables à la production du pigment. Il est possible aussi qu'un traitement d'antibiotique subit par un malade affaiblisse le pouvoir chromogène du germe isolé.

2.7.2. Fermentation du mannitol :

C'est le meilleur critère, la recherche se fait habituellement sur le milieu de Chapman contenant du mannitol à 1% et du rouge du phénol qui donne au milieu une couleur orangée. Le milieu a deux avantages :

- par sa forte teneur en NaCl, c'est un milieu sélectif permettant d'éliminer au cours de l'isolement de nombreux germes inhibés par cette hypersalinité ;
- il permet aussi la recherche de la fermentation de la mannite. Lorsque celle-ci se produit, le milieu vire au jaune. Le staphylocoque est dit Chapman positif.

Les staphylocoques pathogènes sont Chapman positif dans presque 100% des cas, les non pathogènes n'attaquent pas en général le mannitol. Cependant certaines exceptions existent dans cette seconde éventualité.

2.8. Les toxines et les enzymes staphylococciques :

2.8.1. Les toxines :

La formation de toxines est la propriété des souches "à potentiel pathogène" et caractérisées principalement mais non exclusivement le staphylococcus aureus.

De plus la production de certaines toxines n'est pas constante dans l'espèce.

2.8.1.1. Les hémolysines :

- L'alpha hémolysine ou toxine staphylococcique. elle est active sur les erythrocytes de lapin un peu moins sur celles de mouton et pas du tout sur les hématies humaines.
- La beta hémolysine : elle agit sur les hématies de mouton et non sur les hématies de lapin et d'homme.
- On a décrit une gamma hémolysine et une delta hémolysine, moins spécifiques, très répandues chez d'autres staphylocoques et actives sur les hématies lavées humaines

2.8.1.2. Les leucocidines :

- Les leucocidines alpha tuent les leucocytes de lapin dont elles altèrent la morphologie ;
 - Les leucocidines Beta tuent les leucocytes de nombreuses espèces animales ;
- la leucocidine de Pantou et Valentine est thermostable et possède une activité sur les polynucléaires. Elle serait spécifique de staphylococcus aureus.

La culture est effectuée sur les milieux ordinaires et au sang et sur le milieu de Chapman contenant une forte concentration de chlorure de sodium que seuls, tolèrent les staphylocoques. L'identification comporte la recherche de la coagulase, de la désoxyribonucléase, de la phosphatase, de l'alpha-hémolysine, et dans certains cas de la fibrinolysine.

Parfois on doit effectuer un diagnostic de genre qui consiste à faire le test d'oxydase et de fermentation du glucose permettant d'exclure le genre micrococcus.

2.9.2. Le diagnostic indirect :

Il est de peu de valeur pratique sauf dans certaines staphylococcies chroniques, viscérales ou osseuses.

Là on préconise la recherche des anti-hémolysines, des anti-leucocidines et anti-coagulase.

Les antistaphylolysines sont le plus souvent recherchées ; il s'agit d'in titrage biologique. Le titrage biologique consiste à une neutralisation par le sérum de l'activité hémolytique alpha titrée. Au cours d'infection staphylococcique profonde, par exemple osseuse, le titre s'élève progressivement.

2.10. Traitement :

2.10.1. Curatif :

Le traitement curatif est essentiellement basé sur les antibiotiques et parmi eux, les principaux sont les suivants :

- le groupe des beta lactamines : la pénicilline G et les substances voisines étant généralement détruites par la pénicillinase, il faut utiliser des pénicillines insensibles aux pénicillinases telles que la méthicilline, l'oxacilline et voisines ou bien les céphalosporines ;

- le groupe des aminosides : on emploie surtout la Kanamycine et la gentamycine. Si des résistances à la streptomycine et à la kanamycine étaient signalées depuis quelques années, c'est seulement depuis 1975 que des souches résistantes à la gentamycine, la tobramycine et l'amikacine sont signalées. Le support de ces résistances est plasmidique ;

- le groupe des macrolides et apparentés sont également utilisés dans le traitement.

Mais le fait essentiel étant l'extrême facilité avec laquelle le staphylococcus aureus acquiert une résistance aux antibiotiques, par mutation ou acquisition de plasmides porteurs de beta-lactamase, aminoside transférase etc..., on pourra observer soit des infections à germes d'emblée résistants, soit une résistance apparaissant au cours de traitement. Il en résulte l'impossibilité de prévoir la sensibilité d'une souche donnée et la nécessité d'effectuer un antibiogramme presque toujours.

Dans les infections chroniques cutanées notamment, les autovaccins donnent parfois des résultats.

2.10.2. Prophylaxie :

L'anatoxine seule ou associée à un vaccin microbien a été utilisée souvent mais rarement avec succès, l'antibioprofylaxie est habituellement inefficace et, en fait la prophylaxie repose sur l'application des mesures d'hygiène et d'asepsie et l'examen minutieux des cas particuliers.

- prophylaxie individuelle :

Il faut traiter, toute lésion pouvant présenter une porte d'entrée à des infections plus graves ;

- prophylaxie collective :

La mesure d'hygiène hospitalière doit comporter, une stricte discipline, le respect d'asepsie, la désinfection des locaux et du matériel, la vaporisation d'aérosol antiseptique. Les porteurs de germes doivent être exclus des salles d'opération, des nourrissons et des enfants en bas âge.

Il faut éviter l'emploi de nombreux antibiotiques, avant d'en connaître la réelle efficacité.

3. NEISSERIA GONORRHOEAE

Germe pathogène strict pour l'homme, *N. gonorrhoeae* est l'agent dans la gonococcie, maladie la plus courante parmi les maladies à transmission vénérienne.

N. gonorrhoeae est bien connu pour son tropisme préférenciel pour les muqueuses urogénitales.

3.1. Généralités :

Neisseria gonorrhoeae est découvert en 1879 par Neisser dans un pus de blennorragie aiguë. La première culture fut réalisée en 1882 par Leistroyet Loeffler.

Depuis 1957 des remarques ont été faites :

- d'une part, la recrudescence du nombre de gonococcies parallèle à une augmentation du nombre d'échecs au traitement. Ce ci peut s'expliquer par l'apparition lente et progressive des formes résistantes aux antibactériens courants ;

- d'autre part, l'évolution de la symptomatologie vers des formes cliniques nouvelles qui posent alors des problèmes de diagnostic par les méthodes bactériologiques habituelles. Il s'agit des formes chroniques, extragénitale, ou asymptomatique.

3.2. Habitat - Epidémiologie :

3.2.1. Habitat :

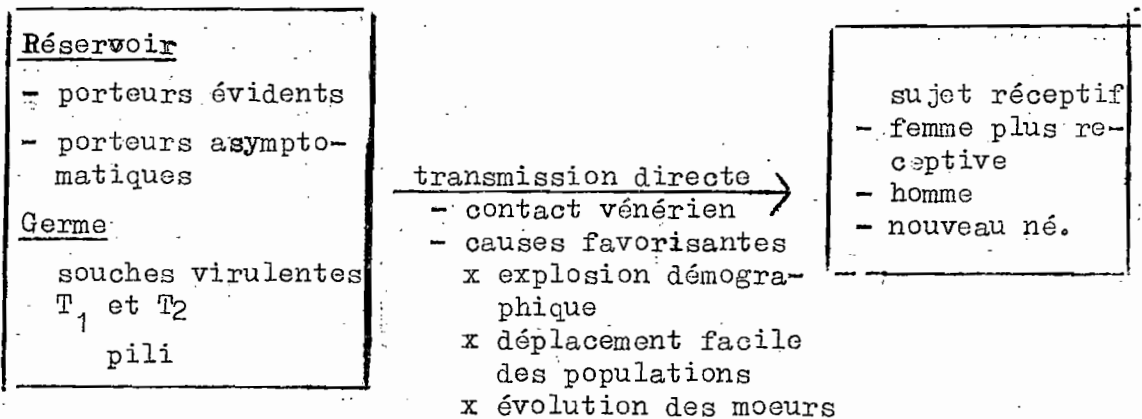
Neisseria gonorrhoeae est un germe fragile qui n'existe jamais à l'état libre dans la nature. Il ne se comporte jamais en commensal ni en saprophyte. On le retrouve en parasite sur les muqueuses de sujets malades porteurs évidents ou porteurs asymptomatiques. Il n'existe pas de porteurs sains. Les muqueuses parasitées sont les suivantes :

- les muqueuses urogénitales ;
- les muqueuses pharyngées ;
- les muqueuses oculaires.

3.2.2. Epidémiologie :

Les gonococcies sont des infections strictement humaines, à transmission vénérienne. La survie du *N. gonorrhoeae* dans le milieu extérieur est très courte et les transmissions indirectes sont exceptionnelles.

La chaîne épidémiologique est la suivante représentée par le schéma n°32 qui est le suivant :



3.3. Caractère du germe

3.3.1. Résistance - Vitalité :

N. gonorrhoeae est très fragile, l'autolyse est facile, il ne résiste pas à la lumière, la chaleur, la dessiccation, les variations de PH. Il est bien conservé par lyophilisation.

3.3.2. Caractères morphologiques :

- Le *Neisseria gonorrhoeae* est un diplocoque à Gram négatif réniforme, en grains de café, assemblés par leur face plane, immobile, asporulé. La taille varie entre 0,6 et 0,8 microns.

- Aspect dans les produits pathologiques : germe intracellulaire, visible dans le cytoplasme des polynucléaires, *Neisseria gonorrhoeae* n'y cohabite jamais avec un autre germe. Néanmoins il faut signaler la présence de diplocoques extracellulaires.

- Aspect en culture : la morphologie est souvent modifiée. Dans les cultures jeunes, les diplocoques sont moins réguliers dans leur arrangement ; plus polymorphes, ils sont souvent en tétraèdes ou bien de taille inégales.

Dans les cultures âgées, il y a apparition d'éléments sphériques volumineux peu colorés, qui correspondent à des formes involontaires de dégénérescence.

Les souches virulentes sont porteuses de pili. Les pili sont des formes filamenteuses protéiques.

3.3.3. Caractères culturaux :

La culture de *N. gonorrhoeae* est difficile car, c'est un germe très exigeant. Les difficultés de la culture sont dues :

- à l'inhibition de la culture par substances toxiques contenues dans les milieux usuels. On ajoute alors aux milieux des substances biologiques qui ont un rôle de détoxiquant. Par exemple on peut ajouter du sang, du plasma, de l'hémoglobine, du sérum, de l'albumine,

- la nécessité d'un apport au milieu de facteurs de croissance par le "supplément" par exemple les extraits de levure ou l'isovitalex ;

- à la concurrence microbienne, la flore associée au prélèvement est éliminée par l'adjonction d'antimicrobiens inhibiteurs. tels que la vancomycine, la colistine, la mystatine et le triméthoprime.

- Aux conditions physico-chimiques de la culture qui sont strictes. La température maximale étant 37°C, il n'y a pas de culture à une température inférieure ou égale à 30°C. Il faut une atmosphère humide avec 10 % de CO₂, et un PH de 7,5 et 7,6.

3.3.4. Les milieux :

Tous les milieux utilisés sont enrichis. Les milieux d'isolement sont les suivants :

- milieux enrichis au sang + "supplément" dont la gélose au sang total, la gélose à l'hémoglobine ou gélose chocolat, le milieu de Peizer et Steffen ;

- milieux enrichis au sérum de boeuf + "supplément", ils ne contiennent pas de sang, ils sont transparents et permettent de mieux visualiser les différentes colonies.

Parmi ceux-ci on a, le milieu de Kellogg, le milieu Mueller-Hinton, le milieu clair de l'Institut Pasteur.

- milieux sélectifs : ils sont obtenus par l'adjonction d'inhibiteurs dans les milieux précédents par exemple le VENT (vancomycine, colistine, nystatine, triméthoprime);

- milieux de subculture utilisés pour adapter la souche à un milieu sans hémoglobine, par exemple, le bouillon ou le Mueller Hinton ascite-humaine;

- milieux d'identification : ils sont des milieux solides ou semi-solides, dépourvus de sérum de certains animaux. Ils contiennent du maltose avec trypsine et cystine, auxquels on incorpore un hydrate de carbone à tester par milieu.

3.3.5. Aspect des colonies :

Les colonies de *Neisseria gonorrhoeae* n'apparaissent qu'en 24 à 48 heures.

Quatre morphotypes dont les deux premiers sont virulents, ont été décrits. Ceux-sont :

- les colonies I : elles sont petites et grêles de 0,5 microns de taille, visqueuses, avec une surface plissée, limitée par un bord dentelé. Elles sont bleuâtres ou grisâtres et se couvrent en quelques jours de petites saillies papuleuses ;

- les colonies II : sont plus rarement observées au sortie de l'organisme. Elles apparaissent plus grandes, à surface lisse, limitées par un bord régulier, arrondies, bombées et opaques ;

- les colonies III : sont larges et translucides, avec 1 mm de diamètre ;

- les colonies IV : sont larges également. En bouillon-ascite, on observe en 48 heures, un trouble avec dépôt, floconneux dans le fond du tube.

3.3.6. Caractères biochimiques :

- Comme toutes les Neisseriaceae, *N. gonorrhoeae* est oxydase positive. ;

- Il est utile d'étudier son action sur quatre sucres car c'est l'argument de certitude servant au diagnostic différentiel des espèces. Le *Neisseria gonorrhoeae* ne fermente que le glucose et sans production de gaz. Il n'a d'action ni sur le maltose et le saccharose, ni sur le levulose ;

- *Neisseria gonorrhoeae* ne liquéfie pas la gélatine ;

- Il ne réduit pas les nitrates en nitrites ;

- la catalase est positive, pas de production d'hydrogène sulfureux et d'indol.

3.3.7. Rôle pathogène :

3.3.7.1. Pouvoir pathogène expérimental :

Il n'est pas recherché en pratique. Suivant les expériences on a constaté que :

- le lapin, après inoculation dans la chambre antérieure de l'oeil, présente un syndrome voisin de l'ophtalmie purulente ;

- Cobaye, souris et lapins inoculés par voie intrapéritonéale, présentent une péritonite suppurée sans dissémination, des bactéries. Les animaux peuvent mourir de phénomènes toxiques.

Actuellement le modèle expérimental utilisé est le chimpanzé.

3.3.7.2. Pouvoir pathogène naturel :

Pathogène strict chez l'homme, rappelons que *Neisseria gonorrhoeae* a un tropisme particulier pour les muqueuses urogénitales. Cependant il existe des localisations extra-génitales.

Dans les formes aiguës citons :

- la blennorragie aiguë chez l'homme : après deux à cinq jours d'incubation, le malade sent un picotement au niveau de la fosse paviculaire et du canal de l'urètre postérieur, qui se fait suivre par un écoulement purulent qui est d'abord jaune verdâtre, puis jaunâtre. De vives brûlures se font sentir à la miction. L'examen direct du pus montre des polynucléaires et germes intracellulaires, ceci oriente fortement le diagnostic ;

- la blennorragie aiguë chez la femme : le *Neisseria gonorrhoeae* provoque de l'urétrite peu conséquente grâce à la brièveté du canal. Elle est souvent marquée par des pertes purulentes n'inquiétant pas la malade.

Il existe des formes particulières dont l'ophtalmie purulente du nouveau-né qui est une infection due au passage de la filière génitale d'une mère porteuse de germes. La prévention est aisée et obligatoire par l'administration systématique dès la naissance dans les yeux de tout nouveau-né de collyre antibiotique ou au nitrate d'argent.

Il y a aussi la vulvovaginite de la petite fille dont son origine gonococcique est très discutée. Le mode de contamination est habituellement indirect.

Les formes chroniques succèdent à une blennorragie négligée ou méconnue. Elles se manifestent par des formes génito-urinaires par exemple, le retrecissement urétral, les infections urinaires, les orchites, les salpingites, les métrites, les pelvipéritonites soit des formes générales dont le classique rhumatisme gonococcique et l'endocardite.

3.3.8. Diagnostic de laboratoire des infections à *N. gonorrhoeae*:

Jusqu'à présent le diagnostic de laboratoire des infections à *Neisseria gonorrhoeae* a été essentiellement direct. Devant la lenteur des résultats et le nombre d'échecs dans la forme chronique par exemple, la recherche fondamentale depuis quelques années, c'est orientée vers la mise au point de techniques de diagnostic indirect, par une meilleure connaissance des caractéristiques immunologiques de *N. gonorrhoeae*.

3.3.8.1. Diagnostic bactériologique direct :

3.3.8.1.1. Prélèvement :

Chez l'homme, le prélèvement se fait avant l'instauration de tout traitement, le matin avant toute miction.

Les différentes méthodes sont possibles, ou bien on fait un prélèvement direct sur lame avec étalement de la sérosité que l'on laisse sécher, ou bien, on procède au prélèvement à l'écouvillon. Après coloration, si l'infection est récente, les résultats seront positifs.

Chez la femme, la culture est obligatoire car l'examen direct ne suffit pas pour affirmer l'absence de *N. gonorrhoeae*. Il y a aussi la présence de *Neisseria* non pathogènes commensals. Le prélèvement se fait juste avant ou juste après les règles à l'aide d'écouvillons montés, avant toute toilette. Il se fait aux niveaux du méat urétral, du col utérin des glandes de Skène et des des glandes de Bartholin.

Pour la recherche dans les urines, on prélève le culot de centrifugation qui sera soumis à un examen direct et à la culture.

3.3.8.1.2. Examen direct et culture :

- Examen direct du prélèvement :

Le frottis étalé, séché et fixé, est coloré par le bleu de méthylène et par la méthode de GRAM. On observe au microscope des diplocoques assemblés par leur face plane à l'intérieur et à l'extérieur des polynucléaires.

La méthode moderne est l'immunofluorescence directe qui consiste en la détection l'immédiate des complexes Ag - Ac (Ag = antigène, Ac = anticorps) sur du pus étalé sur une lame. Les globulines du sérum sont marquées par des substances fluorescentes. On peut faire la recherche des antigènes spécifiques.

- Culture

Neisseria gonorrhoeae est isolé sur les milieux sélectifs, enrichis et placés en atmosphère enrichie en CO₂. Après 24 à 48 heures à 37°C à l'étuve, le repérage des colonies oxydase positif est effectué. Ces colonies feront l'objet de galerie d'identification biochimique telle que la fermentation des sucres, et de test tel que le gonotest qui est un test d'agglutination passive sur lame.

3.3.8.2. Diagnostic indirect

Ce diagnostic est peu utilisé en pratique. Son intérêt réside dans le diagnostic des formes chroniques, des formes asymptomatiques et des complications tardives de la blennorragie.

- Gonoréaction : c'est la réaction de déviation du complément avec un antigène spécifique. L'antigène protéinique est préparé à partir d'un grand nombre de souches de *N. gonorrhoeae* de types antigéniques différents ;

- les tests cutanés : sont sensibles mais peu spécifiques ;

- l'Immunofluorescence indirecte : est indiquée dans la recherche d'anticorps circulants et d'anticorps locaux.

3.3.9. Traitement

3.3.9.1. Curatif :

de

il faut faire une étude/la sensibilité des souches. Autrefois après le traitement local comme le lavage avec le permanganate de potassium ou l'oxycyanure de mercure, le traitement principal était la pénicilline. Celle-ci tend à céder la place aux sulfamides et aux autres antibiotiques. On note une augmentation progressive, lente de la résistance aux antibiotiques par l'apparition de mutants sulfamido-résistants, par la description actuellement de souches plurirésistantes qui peuvent être d'origine plasmidique. C'est en 1976 qu'a été faite la première description de *Neisseria gonorrhoeae* sécrétant la pénicillinase.

- Le traitement minute de tout porteur et des contacts après avoir fait les prélèvements nécessaires est souhaitable ;

- Dans tous les cas, le partenaire doit être surveillé et traité.

3.3.9.2. Prophylaxie :

Elle consiste à :

- Détection et traitement des porteurs ;

- Traitement symptomatique des partenaires ;

- Traitement préventif de l'ophtalmie purulente au nouveau-né par installation de collyre antibiotique ou de nitrate d'argent dans les yeux à la naissance ;

- Hygiène et information sexuelle ;

- Vaccin : le problème de vaccin antigonococcique a longtemps été posé, puisque sur le plan clinique on a constaté qu'il n'existe pas de protection après la maladie "naturelle". Les essais de vaccins déjà faits n'ont pas abouti à une grande satisfaction.

4. La résistance bactérienne

Les deux conditions de l'activité d'un antibiotique sont la pénétration et l'accès au site d'action ; encore faut-il que l'antibiotique parvienne à son site d'action non inactivé.

Les sites, ou les enzymes responsables de la pénétration d'un produit au niveau de la membrane, les molécules protéiques où l'action s'exerce, sont autant d'éléments dont la présence est codée par le DNA bactérien.

Le DNA conditionne la sensibilité, ou la résistance. Les bactéries possèdent du DNA sous deux formes :

- chromosomique;
- extra-chromosomique.

Elles peuvent posséder une antibiorésistance naturelle et des résistances acquises.

4.1. Antibiorésistance naturelle :

Le spectre théorique des antibiotiques permet de la prévoir.

Par exemple :

- la pénicilline n'est pas active sur le colibacille ;
- de nombreux protéus sont résistants à la tétracycline et à la colistine ;
- les entérobactéries sont insensibles à la méthi cilline.

On peut alors, utiliser le terme de résistance constitutionnelle.

Les bacilles Gram négatif élaborant une pénicillinase, ce ci pourra expliquer l'inactivation de la pénicilline. Or la méthi cilline aussi est inactivée par eux, bien que insensible à l'action de la pénicillinase.

En fait, la méthi cilline ne pénètre pas dans ces bacilles par absence de site récepteur au niveau de la membrane. Le rôle de la perméabilité est évident. Par contre les bacilles Gram négatif, en particulier les pseudomonas très résistants par ailleurs sont sensibles à une pénicilline semi-synthétique, la carbénicilline.

Il semble que le rôle de perméabilité sélective de la paroi intervienne pour une grande part dans la résistance naturelle.

En dernière analyse, la résistance naturelle est sous la dépendance d'un gène.

Le DNA de la bactérie résistante ne code pas un des éléments intervenant dans le mécanisme de l'action, au niveau de la paroi, ou du cytoplasme.

4.2. Antibiorésistance acquise :

4.2.1. Antibiorésistance chromosomique :

La sensibilité ou la résistance d'une bactérie est codée par le DNA du chromosome. Toute variation dans la sensibilité vers la résistance apparaît comme une mutation.

L'apparition de la résistance chromosomique présente tous les caractères de mutation qui sont la rareté, l'indépendance, la spontanéité, la stabilité et la réversibilité.

Le taux de mutation de la sensibilité vers la résistance pour un antibiotique donné est de 10^{-6} à 10^{-8} environ.

La résistance chromosomique peut être acquise brutalement en un seul échelon ou progressivement si plusieurs gènes interviennent pour régler la sensibilité et elle apparaît alors par échelons multiples. Les résistances chromosomiques par mutation n'expliqueraient que 10% environ des résistances cliniques.

La résistance chromosomique est une perte ou une modification, au niveau du site responsable de la sensibilité.

4.2.2. Antibiorésistance extrachromosomique :

Depuis 1960 ce mode de résistance a été reconnu par les auteurs japonais.

Les caractères principaux de cette résistance sont les suivants :

- la résistance est portée par des éléments extrachromosomiques, les plasmides, qui se répliquent indépendamment du chromosome ; et est acquise par le transfert de ce DNA extrachromosomique par conjugaison ou transduction ;
- la résistance pour chaque produit est portée pour un déterminant génétique appelé marqueur ;
- les marqueurs actuellement les mieux connus sont : A, S, K, Gt, C, T, Su (respectivement Ampicilline et beta-lactamines, Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine, Chloramphénicol, Tétracycline, Sulfamides) pour les bacilles à Gram négatif ;
- le mécanisme en cause est enzymatique : pénicillinase, acétylase, adénylase, phosphotransférases etc ...
- les R-facteurs portent un ou plusieurs marqueurs de résistance ainsi qu'un facteur de transfert gouvernant le passage d'une bactérie à l'autre ;
- les R-facteurs peuvent être responsables de véritables épidémies ;
- l'utilisation des antibiotiques sélectionne les souches porteuses de R-facteurs.

Le spectre d'activité des résistances plasmidiques sur les antibiotiques et antiseptiques s'étend comme suit :

- Pour les germes Gram négatif : nous citons la pénicilline, les céphalosporines, les sulfamides, le chloramphénicol, la streptomycine, la kanamycine, la néomycine, l'acide nalidixique, la triméthoprime, l'acide fusidique, le mercure, le nickel etc ...

- Pour les germes Gram positif : on a le chloramphénicol, les bêta-lactamines, la méthicilline, les macrolides, la kanamycine, la gentamycine, la tobramycine, la tétracycline, l'acide fusidique, l'antimoine, le cadmium, le plomb, le mercure, le bismuth, l'arsenites, l'arsenates.

Echappe aux résistances plasmidiques la colistine. Le mécanisme biochimique de la résistance plasmidique s'explique par le fait que les enzymes codées par l'ADN extrachromosomiques inactivent les molécules des antibiotiques leur empêchant d'arriver dans un état fonctionnel au niveau du site d'action.

Les résistances extrachromosomiques, ont pris une allure explosive depuis une dizaine d'années, elles sont à l'origine de 90% des résistances acquises et concernent des espèces très variées telles les staphylocoques, les gonocoques, les entérobactéries, les haemophilus.

4.3. Conclusions :

De grands progrès ont été réalisés ces dernières années pour la connaissance des sites d'action des antibiotiques et des modalités d'acquisition de résistance aux antibiotiques.

L'analyse des mécanismes d'inactivation des antibiotiques peut déboucher sur des modifications ponctuelles de molécules visant à protéger celles-ci contre telle ou telle enzyme. Mais faute de découvrir un produit curateur de plasmides ou l'inhibiteur de transfert de résistance, la course se poursuivra entre les découvreurs de nouvelles molécules et la capacité des bactéries de fabriquer des enzymes en réponse à ces nouveaux antibiotiques substrat.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. MATERIEL ET METHODE DE TRAVAIL

1.1. Matériel

Il se compose comme suit :

- deux écouvillons ;
- un spéculum ;
- des anses de platine ;
- des lames et des lamelles
- de l'eau distillée stérile ;
- un bec Bunsen ;
- un microscope ;
- de l'huile de cèdre ;
- des milieux de culture.

Les milieux de culture que nous avons utilisée sont les suivants :

- le milieu de Chapman ;
- la gélose au sang
- la gélose chocolat enrichie à l'isovitalex en plus des inhititeurs tels que la vancomycine, la colistine et nystatine ;
- le bouillon trypticase ;
- la gélose Mueller-Hinton ;

Les disques d'antibiotiques suivants ont été testés :

- Pénicilline G 6 ug ;
- Ampicilline 10 ug ;
- Méthicilline 5 ug ;
- Oxacilline 5 ug ;
- Epicilline 25 ug ;
- Amoxicilline 25 ug ;
- Carbenicilline 100 ug ;

(Ces disques provenaient de l'Institut Pasteur)

- Cloxacilline 1 mcg (Bio-Mérieux)

1.2. Méthode :

1.2.1. Frottis vaginaux :

La malade est placée sur la table gynécologique, les jambes soulevées et légèrement écartées.

Le spéculum est ensuite placé dans le vagin, ouvert, jusqu'à ce qu'on puisse apercevoir le col utérin.

Le prélèvement est fait avec deux écouvillons stériles tout en passant par les deux lèvres de l'utérus et la paroi vaginale. Au moment du prélèvement l'aspect macroscopique de la sécrétion, sa couleur, sa consistance et son odeur sont notées.

Avec l'un des écouvillons, une suspension homogène dans de l'eau distillée stérile sera préparée, sur lame porte objet, préalablement essuyée et stérilisée, ensuite recouverte avec une lamelle et soumise à l'examen microscopique à l'état frais (oculaire 10 ou 15, objectif 10 et 20).

Nous avons accordé une attention particulière à la présence d'hématies, de cellules épithéliales et surtout de polynucléaires altérés.

Le même écouvillon a servi à préparer un frottis mince, coloré au Gram et observé à l'immersion avec objectif 100 et oculaire 10 ou 15.

Avec l'autre écouvillon on ensemence les boîtes de Petri contenant la gélose Chapman et la gélose chocolat, elles sont préalablement chauffées à l'étuve bactériologique. Le même écouvillon est ensuite introduit dans le tube contenant le bouillon trypticase. Après avoir secoué un peu, l'écouvillon est retiré, le tube est stérilement fermé.

La boîte de gélose chocolat est incubée immédiatement à la température de 37° en atmosphère humide de CO₂. Les autres milieux restent dans l'étuve ordinaire à 37°C.

1.2.2. Frottis urétraux :

Le prélèvement est effectué avec une anse stérile, introduite dans le canal urétral jusqu'au niveau du méat. Avec le pus prélevé, est effectué un frottis pour l'examen direct après coloration au Gram.

Ensuite une partie du pus est ensuite ensemencée et incubée comme précédemment décrit.

1.2.3. Uroculture :

Les premières urines matinales sont recueillies dans un tube stérilisé et capuchonné. Des mesures rigoureuses d'asepsie sont prises avant la miction.

Les urines sont soumises à un examen macroscopique, si elles sont troubles, hématiques ou colorées.

Ensuite elles sont laissées dans l'étuve bactériologique à 37° pour qu'elles se déposent. Le surnageant est rejeté et la quantité du culot est appréciée.

Une partie du culot est soumise à un examen cyto-bactériologique direct, où une attention particulière a été accordée à la présence de cristaux et d'oeufs de bilharzie. Un frottis est ensuite préparé et coloré au Gram, pour être soumis à la microscopie. Avec le reste du culot on ensemence les mêmes milieux solides et quelques gouttes sont mises dans le bouillon trypticase. Tous ces milieux sont incubés comme précédemment décrit.

Nous avons identifié les gonocoques à partir des caractères cultureux et la recherche de l'oxydase. La pathogénicité des staphylocoques a été établie à partir des tests de recherche de la mannitase et de la plasmacoagulase en plus des caractères cultureux.

1.2.4. Antibiogramme :

La technique utilisée est celle de Chabbert par la méthode des disques.

Une suspension de la souche en question de 10^6 à 10^7 de germes par millilitre^{est} versée dans la boîte de pétri à Mueller Hinton. Après agitation de façon à ce que toute la surface de la gélose soit atteinte, l'excès est aspiré. Les disques sont déposés avec l'appareil pour antibiogramme (Institut Pasteur) ou à l'aide d'une pince que l'on stérilise à chaque dépôt.

Après diffusion les boîtes de pétri sont portées ou bien sous cloche en atmosphère humide de CO_2 , ou incubées à l'étuve à $37^\circ C$.

La lecture a lieu après 18 à 24 heures d'incubation en fonction du diamètre de la zone d'inhibition autour des différents disques.

Nous avons donc défini nos zones de la manière suivante :

- une zone d'inhibition de moins de 20 mm de diamètre est considérée comme zone dite de sensibilité limite ;
- une souche est dite sensible quand le diamètre de la zone d'inhibition est égale ou supérieure à 20 mm ;
- Quand le diamètre de zone d'inhibition est nulle, la souche est dite résistante.

1.2.5. Recherche de la beta-lactamase selon la méthode de Pattyn (36) :

C'est un test qui est spécifique aux gonocoques. Il se fait à partir de la nitrocefine. La préparation est la suivante :

- préparation de la solution tampon : 9,08 g de phosphate monopotassique (KH_2PO_4) sont dissouts dans 500 cc d'eau distillée, d'où la solution A. 11,88 g de phosphate disodique (Na_2HPO_4) sont également dissouts dans 500 cc d'eau distillée, d'où la solution B. La solution tampon (PH = 7) s'obtient en ajoutant 39,2 ml de solution A à 60,8 ml de solution B.

- puis après avoir dissout 5 mg de Nitrocefine dans 0,5 ml de diméthyl sulfoxide ; 9,5 ml de 0,1N tampon phosphate y sont ajoutés.

La solution ainsi préparée est répartie à raison de 1 ml par flacon et conservée à $- 20^\circ C$.

La technique du test consiste à déposer une goutte de la solution de nitrocefine dans un godet et y émulsionner une grosse anse de germes. Ceux-ci libèrent une pénicillinase si la couleur jaune vire au rose-brun dans l'intervalle de 30 secondes.

2. RÉSULTATS

2.1. Culture :

2.1.1. Frottis vaginaux

95 prélèvements ont été examinés, 47 souches bactériennes isolées dont 30 souches de staphylocoques pathogènes et 17 souches de *Neisserria gonorrhoeae*. Cette répartition est consignée dans le tableau N°32.

Souches bactériennes		Total
Staphylocoques pathogènes	N.gonorrhoeae	
30	17	47

Tableau N°32. Répartition des souches isolées dans les frottis vaginaux.

2

2.1.2. Frottis urétraux

Sur 22 frottis urétraux, nous avons isolé 8 souches de *Neisserria gonorrhoeae*.

2.1.3. Uroculture :

En uroculture 102 échantillons ont été examinés et 45 souches bactériennes ont été isolées. Leur répartition est résumée dans le tableau N°33 :

Souches bactériennes		Total
Staphylocoques pathogènes	N.gonorrhoeae	
20	25	45

Tableau N° 33 Répartition des souches bactériennes isolées en uroculture.

2.2. Antibiogramme :

L'antibiogramme a été effectué sur 50 souches de staphylocoques pathogène et 50 souches de *N. gonorrhoeae*.

2.2.1. Résultats du test de sensibilité sur les staphylocoques pathogènes.

Nos résultats de l'antibiogramme sur les staphylocoques pathogènes ont révélé une résistance de 54% à la pénicilline G, 46% à l'oxacilline, 44% à la méthicilline, 40% à la cloxacilline, 38% à l'ampicilline, 36% à l'amoxicilline, 18% à l'épicilline et 14% à la carbénicilline.

Le tableau N° 34 donne le détail de ces résultats, et le tableau N° 34 bis montre les résultats qualitatifs.

Noms des antibiotiques	Sensibilité		Limite		Résistance		CMi
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	ug/ml
Pénicilline G	1	2	22	44	27	54	6
Ampicilline	8	16	23	46	19	38	10
Méthicilline	6	12	22	44	22	44	5
Oxacilline	17	34	10	20	23	46	5
Cloxacilline	14	28	16	32	20	40	0,01
Epicilline	11	22	30	60	9	18	25
Carbénicilline	23	46	20	40	7	14	100
Amoxicilline	6	12	26	52	18	36	25

Tableau N° 34 Résultats de sensibilité des souches de staphylocoques pathogènes isolées aux différentes pénicillines.

Noms des antibiotiques	Numeros des souches																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Pénicilline G	8	16	8	12	16	15	-	-	-	-	-	-	-	14	20	18	-	-	-	15	-	10	12	13	-
Ampicilline	8	66	11	-	21	-	-	12	-	17	17	-	24	16	18	25	16	-	-	21	11	13	17	17	-
Méthacilline	44	66	7	16	16	13	16	-	13	20	-	21	-	14	-	31	12	-	-	20	10	11	16	-	-
Oxacilline	10	10	10	25	25	9	-	10	-	26	-	-	-	25	-	30	-	-	12	22	18	20	24	25	-
Cloxacilline	66	65	-	17	14	-	14	-	13	15	-	14	-	13	-	16	-	-	-	-	-	10	10	23	-
Epicilline	65	30	8	15	22	-	12	8	18	14	15	17	25	19	34	20	14	-	-	23	13	13	18	11	-
Carbénicilline	20	25	-	18	22	14	18	-	22	19	18	23	24	25	40	38	15	13	18	27	16	-	21	20	18
Amoxicilline	66	66	-	15	18	13	13	-	8	-	10	17	-	18	30	24	11	-	-	18	10	11	17	-	-

Tableau N° 34 bis : Résultats qualitatifs de l'antibiogramme effectué sur les souches de staphylocoques pathogènes isolées, suivant le diamètre de la zone d'inhibition en mm.

Noms des Antibiotiques	Numéros des souches																								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Pénicilline G	14	12	-	-	-	11	15	-	10	10	-	8	-	13	-	-	-	-	-	17	15	-	-	-	-
Ampicilline	20	16	-	15	-	16	20	22	12	13	14	-	-	-	-	13	11	-	14	15	26	-	-	-	-
Méthicilline	-	15	-	-	-	15	25	12	12	12	20	-	-	14	-	11	-	-	-	13	17	-	-	-	-
Oxacilline	-	22	-	-	-	25	30	-	20	14	-	23	-	20	-	11	-	-	14	22	26	-	-	-	-
Cloxacilline	-	33	-	20	-	27	35	10	22	25	28	27	-	20	-	25	17	-	33	26	35	-	10	-	16
Epicilline	20	20	-	12	-	14	24	20	11	14	13	11	10	16	12	15	-	12	18	15	25	-	18	16	-
Carbénicilline	25	25	-	24	15	19	28	25	11	17	-	11	19	11	12	21	15	16	24	20	27	20	22	-	-
Amoxicilline	18	17	-	-	-	15	18	20	18	15	-	12	-	-	-	14	-	10	21	16	27	13	18	-	-

Suite du tableau N° 34bis

2.2.2. Résultats du test de sensibilité sur les gonocoques

Ces résultats ont donné une résistance de 70% à la pénicilline, 70% à la cloxacilline, 62% à l'oxacilline, 54% à l'ampicilline, 56% à la méthicilline, 50% à l'amoxicilline, 48% à l'épicilline et 26% à la carbénicilline.

Ils sont détaillés globalement dans le tableau N° 35 et qualitativement dans le tableau n° 35 bis.

Noms des antibiotiques	Sensibilité		Limite		Résistance		CMI ou
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	ug/ml
Pénicilline G	66	12	9	18	35	10	6
Ampicilline	7	14	16	32	27	54	10
Méthicilline	2	4	20	44	28	56	5
Oxacilline	7	14	12	24	31	62	5
Cloxacilline	3	6	12	24	35	70	0,01
Epicilline	9	18	17	34	24	48	25
Carbénicilline	21	42	16	32	13	26	100
Amoxicilline	10	20	15	30	25	50	25

Tableau N° 35 Résultats de la sensibilité des souches de gonocoques isolés aux différentes pénicillines.

Noms des Antibiotiques	Numéros des souches																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Pénicilline G	-	30	35	22	-	12	12	12	13	-	18	-	10	-	-	26	22	-	-	-	-	10	-	-	-
Ampicilline	18	26	30	25	11	16	16	15	16	-	19	17	13	-	-	25	31	-	-	-	15	12	-	12	-
Oxacilline	-	21	22	-	-	12	-	17	-	-	26	-	12	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-
Cloxacilline	-	15	20	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	10	-
Epicilline	17	30	-	-	-	20	14	14	15	-	20	22	-	-	-	26	24	23	-	11	18	17	-	13	-
Carbénicilline	25	34	-	-	17	21	24	21	25	-	24	26	25	13	-	30	40	21	-	13	22	24	15	21	-
Amoxicilline	16	31	-	-	15	18	20	17	24	-	-	25	21	20	-	-	-	-	-	10	16	20	-	22	-
Méthicilline	-	16	16	-	-	10	-	16	14	-	-	-	12	-	-	14	13	15	-	-	-	-	-	-	-

Tableau N°35 bis Résultats qualitatifs de l'antibiogramme effectué sur les souches de *Neisseria gonorrhoeae* suivant le diamètre de la zone d'inhibition en mm.

Noms des Antibiotiques	Numéros des souches																								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Pénicilline G	17	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilline	25	-	-	18	-	16	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23	-	-	-	-	-	-	12	-
Méthicilline	14	-	-	-	-	12	20	-	-	15	17	12	15	14	12	-	22	14	-	-	12	-	-	-	16
Oxacilline	18	-	-	-	-	16	20	-	-	14	17	16	18	15	12	-	29	16	-	-	-	-	-	-	22
Cloxacilline	16	-	-	-	-	10	22	-	-	10	12	13	-	10	14	-	32	-	10	-	-	-	-	-	14
Épicilline	24	-	11	15	-	14	16	12	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	12	-	13	12	14
Carbénicilline	22	-	18	22	13	20	15	20	-	15	15	12	17	-	38	-	36	-	-	146	17	-	20	15	16
Amoxicilline	19	-	11	20	-	15	8	-	-	-	-	-	-	-	13	-	22	-	-	15	-	-	12	12	12

Suite du tableau N°35bis

2.3. Résultats du test de la recherche de la beta-lactamase :

Compte tenu des résultats de l'antibiogramme sur les gonocoques, nous avons fait la recherche d'une production éventuelle, de beta-lactamase. Des 50 souches de gonocoques isolées, 39 ont subi le test et 9 cas sont positifs. Les résultats sont consignés dans le tableau N°36.

Nombre total de souches	Cas positifs	Cas négatifs	%+	%-
39	9	30	23	77

Tableau N°36 résultats de la recherche de la beta-lactamase

III. DISCUSSION ET CONCLUSION

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'importance des infections urogénitales à Bamako et banlieu a été déjà signalée par Touré et Keita 1977 (56). Ces derniers n'ont pas manqué de déclarer que ces infections jadis mises en dernier plan, sont devenues aujourd'hui un problème de santé publique.

Cette constatation avait été faite Meheus (28), qui en 1976 concluant ses études du Rwanda, déclarait que les maladies à transmission sexuelle constituent un problème important de santé publique.

Touré et Keita 1977 (56) ont déclaré que sur 550 cas étudiés, la responsabilité de 262 infections urogénitales incombait aux bactéries dont 193 aux *Neisseria gonorrhoeae*, 36 aux staphylocoques. La déclaration de ces auteurs confirme une fois de plus la place qu'occupent les gonocoques et les staphylocoques pathogènes dans les infections urogénitales.

Si sur le plan de la propagation de ces maladies de sérieux problèmes d'éducation sanitaire et sexuelle se posent aux responsables de la santé publique, l'inquiétude du biologiste et du clinicien devient de plus en plus grande face à l'étendue de l'antibiorésistance des bactéries. Le problème est d'autant plus grave, qu'il est source d'enrichissement fabuleux de l'industriel pharmaceutique.

Touré et Keita 1977 (57) enregistraient dans leur travaux sur la sensibilité de *Neisseria gonorrhoeae* aux différents antibiotiques et sulfamides, un spectre large de résistance. L'inquiétant dans ces résultats était le pourcentage élevé de résistance à la pénicilline, cette drogue qui a été à la base de l'antibiothérapie depuis sa découverte par Fleming, et qui jusqu'à nos jours reste l'antibiotique le plus accessible et relativement le moins coûteux.

Parallèlement à cette situation, de nouvelles molécules apparaissent sur le marché, synthétiques ou sémi-synthétiques appartenant souvent à la famille de la pénicilline, commercialisées sous différentes dénominations avec une publicité extraordinaire et vendues parfois à des prix hors de la portée de nos populations. La santé étant cependant l'un des droits fondamentaux de l'homme, il convient de procurer à ce dernier toutes les possibilités lui-garantissant le bien être corporel, social et économique.

C'est pourquoi, nous avons jugé utile de comparer la sensibilité de souches de staphylocoques pathogènes et de gonocoques à la pénicilline et à ces dérivés afin de pouvoir juger l'efficacité des différentes molécules, et recommander éventuellement celle qui sera la plus accessible à nos populations sur le plan du coût.

Nos résultats ont donc donné sur les souches de staphylocoques pathogènes 54% de résistance à la pénicilline G, 38 à l'ampicilline, 44% à la méthicilline, 46% à l'oxacilline, 40% à la cloxacilline, 36% à l'amoxicilline, 18% à l'épicilline et 14% à la carbénicilline.

Les résultats sont comparables à ceux enregistrés par différents auteurs sur les souches de staphylocoques et avec certaines de ces pénicillines.

Denis F. 1974 (15) a obtenu en 1973 une résistance de 60,4% des staphylocoques pathogènes à la pénicilline G.

Bure A.N., et al. 1975 (14) ont signalés 89% de résistance des staphylocoques à la pénicilline G. et 32% à la méthicilline.

80% de résistance à la pénicilline, 77% à l'ampicilline et 25% à l'oxacilline des staphylocoques pathogènes ont été signalés par Keita et al. 1975 (25).

Si ce taux relativement élevé de résistance des staphylocoques pathogènes à la pénicilline G, l'ampicilline, l'amoxicilline, par rapport à la carbénicilline et à l'épicilline, par exemple, peut être expliqué par l'usage courant des premiers, celui de l'oxacilline, la cloxacilline et la méthicilline ne pourraient trouver sa justification que dans une résistance primaire, ou alors par mutation spontanée dont les causes seraient très difficiles à déterminer dans cette étude, car ces antibiotiques ne sont pas très utilisés au Mali, du moins à notre connaissance. Pourtant pour le staphylocoque dont la production de pénicillinase (16) est déjà connue, on devait s'attendre à une résistance naturelle élevée vis à vis des pénicillines. Mais les résultats enregistrés par différents auteurs ne confirment pas une telle hypothèse. On sait cependant que la résistance hétérogène des staphylocoques à la méthicilline est probablement chromosomique, il s'agit d'une forme de résistance qui n'atteint qu'une fraction plus ou moins importante de la population. La résistance aux beta-lactamines s'acquiert chez le staphylocoque à plusieurs échelons ; par exemple pour la pénicilline à 10, 100, 1000 mcg/ml.

Sur 50 souches de gonocoques, nous avons enregistré un taux de 70% de résistance pour la pénicilline G, 54% pour l'ampicilline, 56% sur la méthicilline, 62% pour l'oxacilline, 70% pour la cloxacilline, 50% pour l'amoxicilline, 48% pour l'épicilline et 26% pour la carbénicilline.

Les chiffres sont proches de ceux donnés par Sarrat et al. 1973 (49), Bergogne et al. 1975 (12), Maxwell et al. 1976 (27), Ansellem et Dammron 1977, (3), et Bittu, Meheusa et al. 1978 (44), Watts, Phillips et al. 1977 (62), Piot et Pattyn 1979 (45), Verhagen et al. 1971 (60).

La diminution de la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* à différents antibiotiques a été signalées par ces mêmes auteurs. Cependant il faut noter la discordance des résultats des études effectuées sur les souches isolées en Afrique, en Asie et en Europe. Divers auteurs ayant travaillé sur des gonocoques isolés en Europe ont trouvé une conservation de la sensibilité de ces souches à la pénicilline. Ce ci pourrait s'expliquer par la l'utilisation plus contrôlée de cet antibiotique par les européens. Arya et Phillips 1976 (7), Piot et Pattyn 1979 (45), Thabaut et al. 1979 (56) sont cependant unanimes que la pénicilline à forte dose reste le traitement de choix de la gonococcie.

Malgré le taux de résistance que nous venons d'enregistrer, on peut rester optimiste quand à l'avenir de la pénicilline à conditions que toutes les mesures soient prises pour son utilisation rationnelle et contrôlée.

La différence de pourcentage de résistance entre les différentes pénicillines testées, laissent voir une certaine baisse de l'activité des unes et des autres selon la fréquence de leur utilisation.

C'est ainsi que la pénicilline G, le plus vieil antibiotique perd dans notre région une partie de son spectre d'action tandis que l'épicilline et la carbénicilline presque inconnues du grand public montre un taux de résistance relativement faible. C'est le témoignage que la molécule elle même est moins en jeu dans le problème de la résistance.

Si l'on peut attribuer donc la diminution de la sensibilité des souches bactériennes à une administration abusive ou l'utilisation de doses insuffisantes il n'en demeure pas moins que certains échecs peuvent trouver leur justification dans les résistances d'ordre chromosomique ou extrachromosomique.

En ce qui concerne le *Neisseria gonorrhoeae*, depuis l'alerte lancée par l'organisation mondiale de la santé à la suite de la présence de souches de gonocoques productrices de beta-lactamase signalée en Angleterre et aux Etats-Unis au début de l'année 1976 (45), une nouvelle conception s'est dégagée quand à l'approche des problèmes relatifs à sa résistance à la pénicilline. C'est pourquoi face aux taux de résistance enregistré dans nos études, nous avons recherché la beta-lactamase chez les gonocoques que nous avons isolés. Les résultats de cette étude ont donné sur 39 souches testées, 9 productrices de pénicillinase, soit environ 23%.

On sait déjà en 1976 qu'Ashford et al. (8), Percival et al. (39) et Phillips (47) rapportèrent la découverte de souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de beta-lactamase.

Depuis lors la recherche sur les souches a été intensifiée, Perine et al. 1977 (41), Piot 1978 (44) et beaucoup d'autres auteurs. Si aux Phillipines le "Center for disease control" d'Atlanta a prouvé que plus de 30% des gonocoques isolés étaient producteurs de beta-lactamase (.) et que le même phénomène a été signalé dans une vingtaine de pays ; en Afrique les informations sont controversées. Exceptés les échecs parvenus de la Côte d'Ivoire et du Nigéria dans notre zone, peu de travaux font mention de la découverte de gonocoques producteurs de pénicillinase. Le fait d'en isoler au Mali ne doit pas être étonnant. La question qui se pose et qui est difficile à répondre dans le cadre de cette étude est de savoir si les gonocoques isolés sont des souches circulantes importées ou si réellement c'est un vrai foyer qui existe dans notre pays. Quelqu'il en soit la distribution géographique et la question de souche importée ou locale reste un sujet de controverse. A titre de comparaison le tableau N°37 publié par l'OMS donne une idée de la répartition actuelle des *Neisseria gonorrhoeae* producteurs de pénicillinase.

C'est ainsi que devant l'échec de la pénicillinothérapie et des résistances enregistrées, il convient non seulement de voir l'aspect chromosomique mais aussi extrachromosomique. En, effet le mécanisme de résistance a été largement discuté par Piot et Pattyn 1979 (45) et déjà de nombreux travaux de recherches thérapeutiques ont été exécutés ou sont en cours d'exécution : Arya et Phillips 1976 (47), Maxwell et al. 1976 (27), Levin 1977 (25), Amsellem et Damron 1977 (3), Watts et al. 1977 (62), OMS 1977 (2), Azoba et al. 1977 (36), Piot et al. 1978 (44), Perine et al. 1979 (40).

Les résultats que nous avons enregistrés et l'étude de la bibliographie nous conduisent aux conclusions suivantes :

- les infections urogénitales prennent dans notre pays une ampleur telle qu'elles doivent être considérées comme problème de santé publique.

- la résistance des staphylocoques et de gonocoques à la pénicilline gagne du terrain dans notre pays d'une manière inquiétante ;

- cette résistance peut s'expliquer, non seulement par l'utilisation anarchique, l'administration abusive et souvent l'insuffisante de la dose thérapeutique, mais aussi par des facteurs chromosomiques et extrachromosomiques ;

- la différence structurale ou de synthèse des différentes pénicillines ne semblent pas jouer un rôle capital dans la sensibilité des souches testées du moins in vitro, bien que nous notions un taux de résistance plus élevé à la pénicilline, l'antibiotique le plus vieux, le plus connu et le plus utilisé.

- l'isolement de souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de beta-lactamase dans cette étude est un fait très important qu'il conviendrait d'étudier de très près et sur une échelle plus large et dont l'évolution mérite d'être surveillée.

Tableau 37 cas de *Neisseria gonorrhoeae* à B-lactamase signalés à l'OMS jusqu'au 12 Octobre 1977.

Pays notificateur	Nombre total de cas de <i>N. gonorrhoeae</i> à B-lactamase signalés	Nombre de cas d'origine locale	Nombre de cas importés
Belgique 1	0	0	1
Danemark	2	1	1
Pays-Bas	9	4	5
Norvège	9	0	9
Suède	4	1	3
Suisse	1	0	1
Royaume-Uni	30	87	3
Australie	27	10	17
Hong Kong	5	3	2
Nouvelle Zélande	10	8	2
Singapour	19	16	3
Ghana	3	3	0
Afrique du sud	1	0	1
Canada	6	3	3
Etats-Unis d'Amérique	210	140	70

(tiré du relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS 1977, N° , page).

IV. R E S U M E

Il a été procédé à l'examen bactériologique 95 frottis vaginaux, 22 pus urétraux, et 102 échantillons d'urines. Les analyses effectuées ont donné 50 souches de staphylocoques pathogènes et 50 souches de gonocoques.

Les résultats de l'antibiogramme sur les staphylocoques ont révélé une résistance de 54% à la pénicilline G, 44% à la méthicilline, 46% à l'oxacilline, 40% à la cloxacilline, 36% à l'amoxicilline, 18% de l'épicilline, 14% à la carbénicilline, 38% à l'ampicilline.

L'antibiogramme sur les gonocoques a donné une résistance de 70% à la pénicilline G, 54% à l'ampicilline, 56% à la méthicilline, 62% à l'oxacilline, 70% à la cloxacilline, 50% à l'amoxicilline, 48% à l'épicilline, 26% à la carbénicilline.

Ces taux de résistance des gonocoques aux différentes pénicillines nous ont conduit à la recherche de la B-lactamase chez ces genres.

Nous avons utilisé la technique de Pattyn qui nous a permis de déceler neuf souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de pénicillinase sur 39, soit un pourcentage de 23.

Des études nous avons enregistré une résistance plus grande des gonocoques aux pénicillines par rapport aux staphylocoques pathogènes.

Selon nos résultats, la molécule ne semble pas être un facteur prédominant de cette recrudescence de résistance. La pénicilline malgré le taux de résistance enregistré reste valable.

Il s'agit à notre avis d'une résistance due en grande partie à son utilisation abusive et souvent à l'administration de doses insuffisantes aussi bien dans les infections à staphylocoques que dans les infections à gonocoques, bien que nous admettons que certaines résistances soient liées à des facteurs chromosomiques ou extrachromosomiques.

Enfin l'isolement pour la première fois de gonocoques producteurs de B-lactamase nous conduit à recommander une surveillance de ses souches sur le plan aussi bien bactériologique qu'épidémiologique.

V. BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIEAnonymes :

1. Organisation mondiale de la santé :
Neisseria gonorrhoeae produisant de la pénicillinase ;
Rélèvement épidémiologique hebdomadaire ;
Genève, 17 Septembre 1976, 51
2. Organisation mondiale de la santé :
Neisseria gonorrhoeae producteurs de Beta-lactamase ;
Rélèvement épidémiologique hebdomadaire ;
Genève, 1977, 52, 357-364.
3. Ansellem A. et Dammron A. :
Etude in vitro de la sensibilité de 200 souches de Neisseria
gonorrhoeae à 7 antibiotiques ;
Ann., Dermatol., Venerol., Paris, 1977, 104, (12) : 899-901.
4. Antal G.M. et Causse G.Y. :
Méthodes de laboratoire utilisables pour le dépistage et la
surveillance des maladies à transmission sexuelle ;
Rev. Epidém. et santé publ. Genève, 1977, (25) : 315-334.
5. Arvis G. :
Infections urinaires ;
Documentation médicale débat, Paris, 3^e trimestre 1974, 1 (2).
6. Arvis G. 1976
Infections urinaires ;
Documentation médicale débat, Paris, 1er trimestre 1976
e, (2).
7. Arya O.P., ad Phillips I. :
Antibiotic sensitivity of gonococci and treatment of gonor-
rhoeae in Uganda ;
Brit - J - Vener. - Dis, 1976, 46, 149-152.
8. Ashford W.A., Golash R.G. et Hemming V.G. 1976 :
Pénicillinase producing Neisseria gonorrhoeae ;
Lancet, 1976, 2, 657 - 658.
9. Asselineau J. et Zalta J.P. :
Les antibiotiques structure et exemples de mode d'action :
France, 1973, 1353, (23545) : 121-126.
10. Assi J.A. et Kouamé K :
Evolution thérapeutique d'une nouvelle pénicilline semi-
synthétique : la dexacilline dans le traitement des maladies
infectieuses ;
Afr. Méd., Abidjan, mai 1977, 16, (150) : 335-338.

11. Bennani R. :
L'hiconcil en pathologie infectieuse ;
Af. Méd. Juin - Juillet 1977, 16, (151) : 387-391.
12. Bergogne, B.E., Zechrovsky N., Siboubet A. :
sensibilité actuelle de Neisseria gonorrhoeae. Etude de 100
souches dans la région parisienne.
Sem. Hôp. Paris, thérapeutique, 1975, 51, (2) : 81-90.
13. Bodey G.P., Weaver S. and Theresapan :
PC-904, a new semi-synthetic penicillin ;
Antimicrobial Agents and chemotherapy, January 1978, 13 (1) :
14-18.
14. Bure, A.M. ; Witchitz, J.L. ; et Horsten, J.L.
Choix d'une antibiothérapie antistaphylocoque bactéricide
Médecine et Maladies infectieuses, 1975, 5, (3) : 156-163.
15. Catalan F., Deubel V., Siboulet A. :
Le laboratoire, évolution des techniques de diagnostic ;
La vie médicale, Juin 1977, 18, (3) : 1553-1559.
16. Denis F. :
Evolution de résistances aux antibiotiques des bactéries les
plus fréquentes ou les plus préoccupantes en milieu hospi-
talier.
Journ. Méd., Poitiers, 1974, 5, (4) : 199-204.
17. Diomandé D.C. :
Etude statistique de l'étiologie de la gonococcie en Côte
d'Ivoire ;
Af. Méd. mans. 1978, 17, (158) : 179-182.
18. Elwell L.P., Roberts M., Mayer L.W., Falkows S. :
Plasmid-Mediated beta lactamase production in Neisseria
gonorrhoeae ;
Anti microbial - Agents an chemotherapy, Mar. 1977, 11, (3)
528-533.
19. Gasser F. : 1975
Microbiologie générale, bactéries, bactériophages, épisomes
et plasmides ;
Inst. Pasteur, Paris, 1975, 413-428.
20. Jaffe H.W., Bridde J.W., Thornsbeny C., Johnson R.E.,
Kaufman R.E., Reynolds G.H. et Wiesner P.I. :
National gonorrhoeae therapy monitoring study : in vitro
antibiotic susceptibility and its corrélation with treatment
results ;
N. Engl. J. Méd., 1976, 294, 5-9

21. Keita, S., Traoré, M.L. et Avramov L. :
Corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la
résistance aux antistaphylococciques ;
Af. Méd., 1975, 14, (135) : 901-904.
22. Kueemmerle, H.P., Preziosi, P., Rentchnick, P. :
Part. 4 nouvelles pénicillines ;
2è symposium International de chimiothérapie ; Naples
1961, 1-38.
23. Labin, S., et German, A. ;
Précis de microbiologie ;
Paris, Masson et Cie, 1969, 1, (2) : 60-61.
24. Lechat, P., Bisse, liches, F., Chardeau, P. :
Abrégé de pharmacologie médicale ;
Paris, Masson et Cie, 1975, 2, 105-113.
25. Leviñ, S. :
Penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae ;
S. Afr., Méd. J., 23 April 1977, (51) : 568.
26. Maïga, Y.I. :
Contribution à l'étude des infection intra-hospitaliers dans
les trois hôpitaux du Mali.
Thèse, Méd., Bamako, 1978
27. Maxwell, F., M.D., Carrol, G., B.S., Clare, W., Boston, M.A.,
and Leon D., Sabath, Minneapolis M.N. :
Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae to 66 antibacterial
agents in vitro.
Journal of the American venereal Disease association,
March 1976, 2, (3) : 33-40.
28. Mazouni, S.M. :
Les staphylococcies graves. Etude clinique et thérapeutique
(à propos de 100 cas).
thèse, Méd., Alger, 1968, (18).
29. Meheus, A.Z. :
Epidémiologie en bestrijding wan geslachtsziekten in Rwanda ;
Thesis. Antwerpen 1976.
30. Morel, C., Freyth, F., Pujol, M. :
Les antibiotiques : mécanisme d'action et de résistance ;
Ouest Méd., Coen, 1972, 25, (8) : 751-763.
31. Nauta, E.H. :
Pharmakínetics of three isoxazolyl penicillins, cloxacel-
lin, flucloxacillin, and dicloxacillin in earthy individuals
and patients on chronic intermittent hoemodialysis ;
Thèse, Méd. Leiden 1975, 90 p., 28,8 cm, fig. graph., tabl.

32. Nebout, M. :
Technique usuelles de laboratoire ;
Af. Méd., Novembre 1977, 16, (154) : 647-649
33. Nebout, M. et Montchicour, A. :
Les gonococcies
Af. Méd., Génier 1975, 14, (127) : 179-180
34. Niambélé, F.D. :
Etude comparative de l'influence d'antibiotiques et d'anti-septiques sur les germes isolés d'otites suppurées décélés au service ORL de l'hôpital Gabriel Touré ;
Mémoire, Pharmacie, Bamako, 1978.
35. Oubré, A., et Buittaux, R.
Bactériologie médicale et vétérinaire - systématique bactérienne.
Paris, 1975, 26-30.
36. Osuba, B.O, Montefiore, D.G., Sogbetun, A.O, Alausa, K.O. and Anong C.N. :
Sensibility pattern of Neisseria gonorrhoeae to penicillin and serec ming for beta-lactamase production in Ibadan, Nigeria ;
Brit J. ven Dis, October 1977, 53, (5) : 304-307.
37. Pattyn, S.R.
Communication personnelle au Docteur Isak M. Touré 1978.
38. Paul, de Haen :
Revue bisannuelle des médicaments nouveaux. Etats-Unis 1973-1974.
Labo-pharma - problèmes et techniques, octobre 1975, (247) : 910-911.
39. Percival, B., Rowlands, J., Corkill, J.E., Allergant, C.D., Arya, O.P., Rees, E., et Annels, E.H. :
Pénicillinase producing gonococci in Liverpool ;
Lancet, 1976, 2, 1979 - 1382.
40. Perine, L.P., Robert, S.M., Frep, E., Piot, P., Siegel, M.S., and Antal, G.M. :
Epidémiology and treatment of penicillase producing Neisseria gonorrhoeae.
WHO/VDT I 79 1979, 419
WHO/VDT/R.E.S Gron/79. 1979, 122
41. Perine, L.P. Thornsberry, G., Shalla, W., Siegel, M.S., Biddle, J, Wong, K.N. et Thompson, S.E. :
Neisseria gonorrhoeae ;
Thelancet, Saturday 12 Novembre 1977, 2, (1) : 998-995.
42. Piot, P. :
Beta-lactamase producing Haemophilae and Neisseriae,
acta, élinica, Belgica, 1978, 33, (1) : 45-54.

43. Piot, P. :

Résistance aux antibiotiques des gonocoques ;

43. Piot, P. :
Résistant gonococcus from Ivory Coast ;
Lancet, 1977, 1, 857.
44. Piot, P., Meheus, A.Z., Van Dyck, E., Bosmans, E., Nakure, S. :
Sensibilité aux antibiotiques de Neisseria gonorrhoeae au
Rwanda
Ann. Soc. Belge, Méd. trop., 1978, 58, 33-38.
45. Piot, P. et Pattyn, S.R. :
Sensibilité aux antibiotiques du Neisseria gonorrhoeae ;
Méd. et maladies infectieuses 1979 (4 bis) : 241-247.
46. Piot, P., Van Dyck, E., Colaert, J., Ursi, J.P., Bosmans, E., et
Meheus, A.Z. :
Antibiotic susceptibility of Neisseria gonorrhoeae strains
from Europe and Africa ;
47. Phillips, I. :
Beta-lactamase producing penicillin resistant gonococcus ;
the Lancet, Sept. 25 1976, 2, 656-657.
48. Riou, J.Y. :
Diagnostic bactériologique des espèces des genres Neisseria
et Branhamella ;
Ann. Biol. clin., 1977, 35, 73-87.
49. Sarrat, H., Ridet, J., Bergeret, C., et Bottreau, J. :
Essai thérapeutiques de la gonococcie masculine en milieu
urbain dakarais ;
WHO/VDT/73 1973, 388.
50. Schmitt, H. :
Eléments de pharmacologie ;
Paris, 1973, Flammarion, 5, 485-487.
51. Siboulet, A. :
Gonocoque 1977 :
Vie médicale, Juin 1977, 18, (3) : 1533-1578.
52. Siegel, M., Thornsberry, C., Biddle, J.W., O'Mara, R., Perine, P.L.,
Wiesna, P.J. :
Penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae : results of
surveillance in the United States ;
Journal of Infectious Diseases, 1978, 137, (2) : 170-175.
53. Sjøvall, J., Magni, L. and Bergan, T. :
Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of
ampicillin, pivampicillin and Amoxicillin ; Antimicrobial
Agents and chemotherapy, January 1978, 13, (1) : 90-96.
54. Stewart, D., and Bodey, G.P. :
Azlocillin in vitro studies of a new semi synthetic penicillin ;
Antimicrobial Agents and chemotherapy, May 1977, 11, 865-870.

55. Takeo, M., and Sabath, L.D. :
Comparative In vitro activity of Pirbenicillin, ticarcillin and carbenicillin against pseudomonas aeruginosa ;
Antimicrobial agents and chemotherapy, January 1977, 11, (1) :
1-3.
56. Thabaut, A., Durosoir, J.L. et Saliou, P. :
Essai de 4 schémas thérapeutiques pour le traitement des uré-
thrites gonococciques. Bases microbiologiques
Interprétation des tests de sensibilité.
Médecine et Maladies Infectieuses 1979, 4 bis, 251-255.
57. Touré, I.M., Cissé, B. et Keita, S. :
Contribution à l'étude épidémiologique des infections urogé-
nitales bactériennes à Bamako et banlieue ;
Af. Méd., Juin-Juillet 1977, 16, (151) : 381-384.
58. Touré, I.M. et Keita, S. :
Sensibilité aux antibiotiques et sulfamides des souches de
de gonocoques isolées à Bamako.
Af. Méd., 1975, 14, (129) : 359-366.
59. Touré, I.M. et Niambélé, F.D. :
Etudes bactériologiques des otites suppurées à l'Hôpital
Gabriel Touré de Bamako ;
Afr. Méd. (en impression) 1979
60. Verhagon, A.R., Van Der Ham, M., Heimans, A.L., Kranendonk, K.O,
and Maina M.N. :
Diminished antibiotic sensitivity of Neisseria gonorrhoeae
in urban and rural areas in Kenya ;
Bull. Wld. Hlth. org, 1971, 45, 707-717.
61. Veron, M. :
Traitement des staphylococcies graves. Intérêt de l'étude du
pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques ;
Thèse, Méd., Paris, 1953, 4, 723, 153 p.
62. Watts, B.A., Phillips, I., and Stoate, M.W. :
The in vitro activity of 15 penicillins and mecillinam
against Neisseria gonorrhoeae ;
Antimicrobial - chemotherapy, 1977, 3, 331-337.
63. Wilson, C., David L.B. and Edmung, C.I. :
Increased antibiotic resistance of Neisseria gonorrhoeae in
Korea ;
Antimicrobial Agents and chemotherapy, April 1976,
2, (4) : 716-718.