

REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple - un but - une foi

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

Année 1980

N° 5

# ETUDE BIOLOGIQUE DE GONOCOCCIES ASYMPTOMATIQUES AU MALI

---

---

# MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le .....1981  
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par : *Kiegnaré DIARRA*  
pour obtenir le grade de Pharmacien  
(Diplôme d'Etat)

### Examineurs :

Président	Professeur	Samba DIAILO
Membres	Professeur	Oumar SYLLA
	Docteur	Sory KEITA
	Docteur	Boubacar CISSE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE : 1979 - 1980

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

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Sadio SYLLA : Anatomie-Dissection  
- Francis MIRANDA : Biochimie  
- Michel QUILICI : Immunologie  
- Humbert GIONO-BARBER : Pharmacodynamie  
- Jacques JOSSELIN : Biochimie  
Docteur Bernard LANDRIEU : Biochimie  
- Gérard TOURAME : Psychiatrie  
- Hean DELMONT : Santé Publique  
- Boubacar CISSE : Toxicologie-Hydrologie  
- Mme P.GIONO-BARBER : Anatomie-Physiologie Humaines  
- Me Thérèse FARES : Anatomie-Physiologie Humaines

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA	: Ophtalmologie
- Bacar SALL	: Anatomie-Orthopédie-Traumatologie-Sécourisme
- Mamadou DAMBELE	: Chirurgie général
- Mohamed TOURE	: Pédiatrie
- Souleymane SANGARE	: Pneumo-Phtisiologie
- Mamadou KOUMARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
- Mamadou-Lamine TRAORE	: Gynécologie-Obstétrique-Médecine Légale
- Aly GUINDO	: Gastro-Entérologie
- Abdoulaye AG-REHALY	: Médecine Interne
- Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
- Siné BAYO	: Histologie-Embryologie-Anatomie Pathologique
- Pierre SAINT-ANDRE	: Dermatologie-Vénérologie-Léprologie
- Philippe RANQUE	: Parasitologie
- Bernard DUFLO	: Pathologie Médicale-Thérapeutique-Physiologie
- Robert COLOMAR	: Gynécologie-Obstétrique
- Oumar COULIBALY	: Chimie Organique
- Adama SISSOKO	: Zoologie
- Amadou Baba DIALLO	: Physique
- Boubou DIARRA	: Microbiologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abdel Karim KOUMARE	: Anatomie-Chirurgie
- Bréhima KOUMARE	: Bactériologie
- Abderhamane Sidèye MAIGA	: Parasitologie
- Sory KEITA	: Microbiologie
- Yaya FOFANA	: Microbiologie-Hématologie
- Sory Ibrahima KABA	: Santé Publique
- Mectar DIOP	: Sémiologie Chirurgicale
- Bañla COULIBALY	: Pédiatrie - Médecine du Travail
- Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
- Boubacar CISSE	: Dermatologie

Docteur Yacouba COULIBALY : Stomatologie  
 - Sanoussi KONATE : Santé Publique  
 - Issa TRAORE : Radiologie  
 - Mamadou Kouréïssi TOURE : Sémiologie Cardio-Vasculaire  
 - Mme SY (Assitan) SOW : Gynécologie

GARGES DE COURS

Docteur GAUCHOT : Microbiologie  
 - Gérard TRUSCHEL : Anatomie-Sémiologie chirurgicale  
 - Boukassoum HAIDARA : Galénique-Diététique-Nutrition  
 - Philippe JONCHERES : Urologie  
 - Hamadi Mody DIALL : Chimie Analytique  
 - Mme Brigitte DUFLO : Sémiologie Digestive  
 - Mme KEITA O. BA : Biologie Animale  
 - Cheick Tidiani TANDIA : Hygiène du Milieu

Professeur Tiémoko MALLET : Mathématiques  
 - Kalilou MAGUIRAGA : Mathématiques  
 - N'Golo DIARRA : Botanique-Cryptogamie-Biologie Végétale  
 - Abdoulaye DIALLO : Gestion-Législation  
 - Souleymane TRAORE : Physiologie générale  
 - Daouda DIALLO : Chimie Générale-Minérale  
 - Mme GAKOU Fatou NIANG : Anglais  
 - Mme Odile VIMEUX : Chimie Analytique.

JE DEDIE CE MEMOIRE

A la mémoire de ma Mère et de Mon Frère. Les grands absents du jour.

"Que la terre vous soit légère"

A mon Père

A mes Frères et Soeurs.

A mon Oncle,

A ma Tante

A mes cousins et cousines.

En reconnaissance de l'assistance que vous m'avez toujours portée.

Ce travail vous appartient; Soyez en fiers.

A tous mes amis de Sogoniko et du Point "G".

Trouvez ici l'expression sincère de mon amitié.

A tout le Personnel du Laboratoire de l'Hôpital du Point "G".

A la Direction et au Secrétariat de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

A tout les personnel du Laboratoire Vétérinaire de Sotuba.

A tout le personnel du Laboratoire Bactériologie de l'Hôpital Pellegrin (Bordeaux).

A Monsieur le Professeur Pierre DUPASQUIER, Chef de Service du Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Pellegrin.

A Madame FRANCOISE BOINEAU, Au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital de Pellegrin.

Nos vifs remerciements pour l'accueil chaleureux dont vous aurez fait preuve à notre égard.

A MON MAITRE, LE DOCTEUR SORY KEITA, PHARMACIEN CHEF DE L'HOPITAL DU POINT "G"

Vous m'avez proposé ce sujet et aidé dans sa réalisation. J'admire beaucoup votre rigueur scientifique, je m'en ~~inspire~~ ~~rai~~. Vous ~~avez~~ toujours été disponible pour moi de jour comme de nuit. Je vous en suis reconnaissant.

Je remercie vivement votre sympathique épous.

AUX MEMBRES DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR OUMAR SYLLA

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

AU DOCTEUR BOUBACAR CISSE

Nous vous remercions d'avoir accepter de faire partie de ce Jury.

A MON PRESIDENT DE JURY, MONSIEUR LE PROFESSEUR SAMBA DIALLO

Vous nous faites un honneur en acceptant de présider ce Jury.

Nous vous sommes très reconnaissant.

## S O M M A I R E

INTRODUCTION

RAPPEL SUR LA BACTERIOLOGIE DU GONOCOQUE

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION GONOCOCCIQUE

PRODUCTION D'ENZYMES PRODUISANT LA PENICILLINASE

RECHERCHE DE NEISSERIA PRODUCTEUR DE BETA LACTAMASE

DILUTION EN GELOSE

DIFFUSION A PARTIR D'UN DISQUE

EPREUVE IODEMETRIQUE RAPIDE

EPREUVE ACIDOMETRIQUE RAPIDE

CEPHALOPORINE CHROMOGENE

MATERIEL ET METHODE

CHOIX DES MALADES

PRELEVEMENT

CULTURE

ANTIBIOGRAMME

MILIEU

INOCULUM

ENSEMENCEMENT

DEPOT DES DISQUES

INCUBATION

LECTURE

INTERPRETATION

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

I.

I N T R O D U C T I O N

## I N T R O D U C T I O N

Actuellement la récrudescence de la gonococcie, constatée dans tous les pays, devient un phénomène préoccupant. Certains malades présentent des signes cliniques alors que d'autres sont des porteurs ~~asymptomatiques~~ pouvant transmettre la Maladie. En Afrique et singulièrement au Mali, l'affection gonococcique constitue un problème de taille. Les notifications officielles ne donnent dans tous les pays qu'une idée très incomplète de l'ampleur du problème. Au moins 80 % des formes aiguës sont traitées presque clandestinement par des agents de la Santé (Médecins, Pharmaciens, Infirmiers) et les déclarations ne sont pas faites dans 90 % des cas.

Aux U.S.A. le nombre de cas est passé de ~~736 000~~ en 1972 à 874 000 en 1974 alors que divers recoupements permettent d'estimer le nombre exact aux environs de 3 millions (95).

Au Canada, on a enregistré en 1973, 45 266 cas contre 41 429 cas en 1972 (60).

En Jamaïque on a décelé 23 108 cas en 1973 contre 19 337 cas en 1972 (60).

En France, d'après SIBOULET, il y aurait 400 000 cas chaque année alors que 17 874 cas seulement ont été déclarés officiellement en 1974 (39).

A Paris, dans un seul dispensaire du service d'Urologie de l'Hôpital de SAINT-LOUIS, on relevait en 1970, 2 815 cas contre 2 317 cas en 1969 (81).

En Côte d'Ivoire, plus de 800 gonococcies sont relevées par an pour le seul dispensaire antivenérien de l'Institut National d'Adjamé (22).

Au Mali où on a décombré 15 158 cas de gonococcies en 1973 (60) la fréquence de la maladie est très mal évaluée.

Au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital du Point "G", le nombre de gonococcies croît d'année en année et est passé de 177 en 1974 à 675 en 1977.

Plusieurs motifs peuvent expliquer cette augmentation :

- Urbanisation et industrialisation croissantes.
- Mobilité plus grande des populations ~~par~~ voie aérienne, maritime et terrestre.
- Vulgarisation des moyens de contraception.
- Attitude plus libérale vis à vis de la morale sexuelle.

Ces données épidémiologiques ont parfois été analysées sans que des mesures prophylactiques aient toujours pu être déduites.

AUX U.S.A. et en France, il a été démontré que les patientes asymptomatiques jouent un rôle non négligeable dans la transmission de la gonococcie.

La résistance des gonocoques aux traitements par les Antibiotiques est de plus en plus signalée. En dehors des pays anglosaxons et scandinaves, peu d'études contrôlées ont été consacrées à ce problème. (21, 29, 30, 67, 93).

L'objectif essentiel de ce travail est :

- d'évaluer la fréquence de la gonococcie asymptomatique chez les femmes apparemment bien portantes qui fréquentent les consultations du centre pilote de l'Hôpital du Point "G" et du centre Médical inter-entreprise n°1 (C.M.I. I) de l'Institut National de Prévoyance Sociale (I.N.P.S.).
- de déterminer les catégories de la population féminine les plus atteintes.
- d'évaluer la résistance des souches étudiées aux Antibiotiques et d'émettre certaines hypothèses relatives au traitement.
- de permettre de faire des comparaisons instructives dans le temps.

## RAPPEL SUR LA BACTERIOLOGIE DU GONOCOQUE

*Neisseria Gonorrhoeae* est un cocci gram négatif de la famille des *Neisseriaceae*. On le rencontre dans les produits pathologiques sous forme de diplocoque intra et extracellulaire. Ces diplocoques sont formés de deux éléments en grain de café accolés par leurs faces concaves (24).

La structure est analogue à celle des autres bactéries à gram négatif (74).

- deux couches denses aux élections séparées par une couche claire
- une couche de muréine
- une membrane cytoplasmique du type habituel chez les procaryotes.

La structure antigénique comprend de nombreuses substances :

Les pili ou fimbriae jouant un rôle dans l'adhérence du gonocoque aux cellules épithéliales. (13, 23, 38, 41, 42, 59, 62, 64, 86, 88, 98, 100).

La capsule qui fait l'objet de travaux. (16, 56, 69, 94).

Les lipopolysides (L.P.S.), les Antigènes des enveloppes externes et la muréine (44, 45, 46, 66).

Kellogg et coll. ont classé les colonies en 4 types.

- Type I = T<sub>I</sub> = colonies convexes, translucides, 0,5mm de diamètre, dorées, foncées, à bord défini.
  - Type II = T<sub>II</sub> = petites colonies à bord défini ou crénelé.
  - Type III = T<sub>III</sub> = colonies de diamètre 1mm, translucides, brun clair, moins convexes à bord défini.
  - Type IV = T<sub>IV</sub> = semblables au T<sub>III</sub>, mais grisâtres, transparentes, plus grandes
- T<sub>I</sub> et T<sub>II</sub> seraient les plus virulentes chez l'homme. Ces souches sont porteuses de pili ou fimbriae (74).

Le gonocoque est un parasite obligatoire de l'homme. Il est responsable de manifestations génitales essentiellement et parfois de manifestations extragénitales

Chez l'homme l'attaque se manifeste par une urethrite gonococcique dont la forme aiguë présente un écoulement purulent caractéristique. Il peut être à l'origine d'épididymites, de prostatites, de vésiculites.

Chez la femme, la blénnorragie se traduit par une uréthrocervicite avec tuméfaction du meat urinaire, atteinte des glandes de Skène et de Bartholin. L'atteinte du col est la source principale de la contamination. Il peut y avoir urétrites et salpingites (3, 5, 6, 8, 9, 15, 21, 32, 36, 37, 62, 76, 78, 79, 81, 90, 95, 101, 102).

Les atteintes extragénitales, exceptionnelles se manifestent par des rhumatismes, des endocardites, des septicémies, des ostéomyélites purulentes du nouveau né, atteintes pharyngées, les gonococcies anorectales et des dermatites (62).

Le diagnostic bactériologique (5, 6, 7, 9, 18, 19, 24, 25, 26, 28, 36, 62, 76, 77, 79, 83, 95, 101) est facile au stade aigu et peut être posé dès l'examen direct des produits pathologiques par coloration après fixation.

On vérifie que l'étalement est bien sec et on dépose quelques gouttes d'alcool sur lame, flamber et ensuite éteindre rapidement.

#### ◆ Coloration

##### - au bleu de Méthylène :

Recouvrir la lame de bleu de Méthylène phéniqué, laisser agir une minute, rincer à l'eau de robinet, sécher sur papier buvard, examiner au microscope avec objectif à immersion, les gonocoques apparaissent bleus sur fond clair.

##### - de gram

- verser le violet de gentiane phéniqué sur la lame, laisser agir une minute, rincer à l'eau, agoutter.

Recouvrir de Lugol, 30 secondes, rejeter, recouvrir à nouveau de Lugol, 30 secondes égoutter.

- Recouvrir d'alcool 95° 30 secondes, laver rapidement à l'eau.

- Recouvrir de fuschine diluée au 1/10.

Laver à l'eau de robinet, égoutter et sécher sur papier buvard. Examiner à l'objectif à immersion. Les gonocoques apparaissent en rose.

Ils sont gram négatifs.

La culture est nécessaire pour l'isolement, l'identification et la détermination de la sensibilité du gonocoque aux antibiotiques. Le gonocoque est un germe exigeant. Il ne pousse pas sur les milieux usuels. On utilise alors des milieux spéciaux liquides ou solides. Plusieurs milieux sont utilisés : les plus usuels sont :

#### ◆ Milieux liquides

- Bouillon trypcase soja au sang de mouton ou à l'ascite à 10%.

- Eugon Broth au sang à 5% ou à l'ascite à 10%.

- Bouillon - glucosé-tamponné (I.P.) + ascite à 10%

- Bouillon coeur-cerveille.

#### ◆ Milieux solides

- Gelose chocolat + polyvitex

- Gelose colombia au sang à 10%

- Gelose au sang

- Gelose trypcase soja au sang de mouton ou à l'ascite à 10%

- Gelose Thayer-Martin

- Gelose de Mueller-Hinton + ascite à 10%

- Gelose Eugon-Agar au sang à 5% ou à l'ascite à 10%

Tous ces milieux de par leur richesse en substances nutritives laissent pousser beaucoup de germes banaux. On les rend sélectifs par addition d'un mélange inhibiteur constitué de :

- Vancomycine - colistine - nystatine ou V.C.N.

- Vancomycine - colistine - fungizone ou V.C.F.

Les milieux solides sont coulés en boîtes de pétri. L'ensemencement est fait en stries le plus rapidement possible après le prélèvement car le gonocoque est un germe fragile.

Lorsque le prélèvement s'effectue loin du laboratoire, on utilise des milieux de transport spéciaux tels que le milieu Transgrow ou le milieu Stuart.

Pour incuber, la boîte de pétri ensemencée est placée sous une cloche contenant de l'eau et dans laquelle on allume une bougie. Celle-ci doit s'éteindre après quelques minutes. Ce qui correspond à une teneur de 10% de CO<sub>2</sub> nécessaire à la croissance du germe. La cloche est placée dans une étuve bactériologique à 36-37°C.

#### IDENTIFICATION

Après 24 heures d'incubation, le test à l'oxydase est effectué sur les colonies suspectes. Ce test peut être effectué de plusieurs manières. Nous avons utilisé des disques de papier buvard imprégnés de chlorhydrate de di ou tétraméthyl p.phénylène-diamine fournis par les Laboratoires Bio-Mérieux.

Le disque placé dans de l'eau physiologique est mis en contact des colonies suspectes.

Si le test est positif, on observe une coloration rose puis violette qui devient noir en quelques minutes. Un étalement sur lame est fait avant le noircissement pour l'identification par les caractères morphologiques.

Au point de vue fermentation des sucres, le gonocoque n'attaque que le glucose alors que le méningocoque attaque le glucose et le maltose.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION GONOCOCCIQUE

La réponse immunitaire, à la suite d'une infection gonococcique non compliquée, est faible. C'est une maladie qui paraît peu immunisante, elle reste d'ailleurs endémique dans les collectivités humaines, surtout du fait des récidivistes. De plus, il y a des communautés antigéniques nombreuses entre les gonocoques et autres *Neisseria* (souvent commensales des muqueuses) et il est difficile de mettre au point des réactions sérologiques sensibles et spécifiques. De nombreux travaux sont en cours, qui n'ont pas encore débouché sur des techniques utilisables en pratique courante.

Le Gonocoque nous a livré quelques uns de ses secrets. Il y a plus de dix ans que Kellog remarquait dans les cultures de gonocoques quatre types différents de colonies. Les deux premiers types 1 et 2 étaient présents en majorité dans les primo-cultures ; les types 3 et 4 apparaissent au fur et à mesure des repiquages. Or, expérimentalement, aussi bien chez l'homme volontaire que chez l'animal (seul le chimpanzé fait une maladie comparable à la maladie humaine), les types 1 et 2 sont capables de donner l'infection, mais non les autres (62).

Swanson devait montrer plus tard que ce caractère de virulence était lié à la présence de pili à la périphérie du germe. Ces pili permettraient au germe de s'accrocher aux cellules, plus particulièrement aux cellules du tractus uro-génital et aux spermatozoïdes. D'où une explication possible de la présence persistante des gonocoques dans l'urèthre de l'homme porteur sain, alors que la muqueuse est périodiquement balayée par le flux urinaire et de la plus grande susceptibilité de la femme à l'infection.

Mais tout n'est probablement pas si simple : les pili, s'ils sont nombreux dans les germes en culture, sont très rares dans les produits pathologiques et la résistance à la phagocytose n'est pas conditionnée/ <sup>par</sup> la présence de pili.

En effet, le traitement par les enzymes protéolytiques, trypsine ou chymotrypsine n'a aucune influence sur la fixation, sur les cellules par l'intermédiaire des pili, mais en revanche, empêchera la résistance à la phagocytose. Il y aurait donc un antigène de surface, de nature protéique, génétiquement indépendant des pili, qui serait responsable de la résistance à la phagocytose (12, 13, 14, 27, 39, 48, 49, 64, 69, 70, 84, 85, 86, 91, 99, 100).

On peut par des techniques radio-immunologiques, mettre en évidence des anticorps anti-pili chez des sujets infectés. Brinton a même efficacement protégé des chimpanzés par vaccination avec des pili. Mais Buchanan a montré que les pili étaient antigéniquement très hétérogènes ; de très nombreux types différents existent, ce qui limite naturellement les applications pratiques qu'on pouvait en attendre.

Le manque apparent d'immunité contre la gonococcie peut, certes, être expliqué par la grande diversité antigénique des gonocoques, mais il peut l'être aussi peut-être par le fait que Plant et Artenstein ont découvert que les gonocoques sécrétaient une enzyme capable de détruire les I<sub>G</sub>A sécrétoires. Seules d'ailleurs les I<sub>G</sub>A seraient détruites.

Peut-on expliquer les différences de comportement des individus vis-à-vis de l'infection gonococcique ?

Ni les études basées sur une classification sérologique ni même celles plus fines, basées sur une étude d'antigènes de surface bien définis (pili, protéines membranaires, lipopolysaccharides), ne sont parvenues à distinguer des différences de virulence parmi les souches de gonocoques.

Un approche intéressante de ce problème a été faite par l'étude des besoins nutritifs minimum des gonocoques. Un certain nombre de souches exigent en effet pour croître un apport en arginine (Arg.), hypoxanthine (Hyx.) et uracile (Ura), (souches auxotrophes Arg. - Hyx - Ura -). Ces souches ont été isolées chez les malades faisant une infection gonococcique disséminée à Seattle. (95)

Elles sont trouvées cinq fois plus souvent chez les Blancs que chez les Noirs, souvent dans des infections asymptomatiques. Des souches du même auxotype, également isolées en Suède et en Grande-Bretagne, sont beaucoup plus résistantes à l'action bactéricide du sérum normal.

Tout semble se passer comme s'il y avait une forte incidence de la gonococcie symptomatique chez des sujets infectés par des souches Arg + Hyx + Ura + alors que chez des sujets infectés avec des souches Arg. - Hyx. - Ura - il y aurait une haute incidence de la gonococcie asymptomatique disséminée. Le pourcentage élevé de ces souches en Suède et en Grande-Bretagne, serait peut être la conséquence du succès du dépistage et du traitement des gonococcies symptomatiques. On voit combien sont complexes les données du problème prophylactique.

Il s'ensuivrait que la prévalence de la gonococcie soit liée aux groupes sanguins A.B.O. Trois fois plus de cas chez les sujets du groupe B que chez les sujets du groupe A. Aucune explication n'a pu être donnée à cette constatation. Mais il y a peut être en dehors des éléments socio-économiques, des prédispositions raciales liées à la répartition des groupes sanguins (62).

Enfin, l'état hormonal prédispose-t-il à l'infection ?

On a cru longtemps qu'il y avait une période physiologique de "réactivation", juste avant le moment des règles, où il était beaucoup plus facile d'isoler les gonocoques. Cela est loin d'être prouvé. Expérimentalement, les germes sont sensibles in vitro à l'action de la progestérone, mais à des doses jamais atteintes physiologiquement ni après traitement. La question la plus importante, mais qui reste encore sans réponse, est l'influence de la contraception orale sur la susceptibilité de la femme à la gonococcie. L'enquête est très difficile à mener : il faudrait comparer la prévalence de la gonococcie dans deux groupes de femmes ayant le même comportement sexuel, l'un recourant à la contraception orale et l'autre non. Un tel travail n'a pas encore abouti (95).

### PRODUCTION D'ENZYMES DETRUISANT LES ANTIBIOTIQUES

SEARLING a démontré que le mécanisme génétique de la résistance du gonocoque aux Antibiotiques résidait en des mutations chromosomiques (84). Les gènes mutés codent souvent pour des résistances simultanées à plusieurs antibiotiques, mais récemment on a constaté l'apparition d'une résistance d'origine plasmidique par production d'un enzyme, la Béta lactamase détruisant les bêta lactamines (I, 3I 62, 73).

La production de l'enzyme est codée par deux plasmides différents, respectivement de 4,3 et de 3,2 Mégadaltons. Ces deux plasmides contiennent environ 40% de la séquence TnA (transposon A) qui constitue le replicon codant pour la production de bêta lactamase rencontrée chez *Haemophilus* et *Escherichia coli*. En plus tous les gonocoques à bêta lactamase, tout comme la plupart des souches sensibles hébergent un plasmide de 2,6 mégadaltons, dont la fonction est inconnue à l'heure actuelle. A peu près 40% des souches d'Extrême-Orient possèdent en outre un plasmide supplémentaire de 24,5 mégadaltons qui constitue la facteur de fertilité.

On classe les gonocoques à bêta lactamase positive en deux grands groupes :

- Les souches originaires Extrême-Orient, surtout des Philippines possédant un plasmide de 4,3 mégadaltons et souvent un autre de 24,5 mégadaltons. Elles sont résistantes à la Tétracycline et appartiennent à l'auxotype proline(+).
- Les souches originaires d'Afrique de l'Ouest possédant le plasmide R de 3,2 mégadaltons, mais pas de plasmide de 24,5 mégadaltons. Elles sont sensibles à la Tétracycline et appartiennent toutes à l'auxotype Arginine(-).

RECHERCHE DES SOUCHES DE NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTRICE DE BETA LACTAMASE

(17, 47, 63, 71)

I. DILUTION ENGLOSE

- MILIEU : Gélose chocolat + 1% d'hémoglobine + 1% d'un supplément défini par White and Kellogg ou 1% d'isovitalax pour remplacer le supplément.

Pour les sulfamides on utilise la gélose oxoida D.S.T. + 5% de sang de cheval hémolysé.

- DILUTION D'ANTIBIOTIQUES : Préparer deux séries de dilutions de 2 en 2 d'antibiotiques symétriques par rapport à la valeur 1,0Ug/l en utilisant une concentration convenable avec boîtes témoins.

- PREPARATION de L'INOCULUM : 5 à 10 colonies repiquées sur un milieu d'Antibiotique. Mettre en suspension les subcultures pures prélevées après une croissance de 18 à 20 heures, dans un bouillon protéosé peptoné n°3 (15g/l, PH7,2 ou 7,3) soit  $10^8$  unités/ml (c'est à dire amener la densité de la suspension à celle d'un étalon 0,5 de Mac FARLAND soit 0,5ml ou 0,048 mol/l de  $BaCl_2$  + 99,5ml d' $H_2SO_4$  à 0,175 mol/l). Diluer la suspension de travail au moyen du bouillon protéosé peptoné n°3, jusqu'à ce qu'elle contienne  $10^6$  unités formatrices de colonies par ml. Déposer des gouttes de 0,0025ml soit 2,5UI à la surface de la gélose contenant l'antibiotique.

- INCUBATION ET INTERPRETATION : Sous atmosphère de  $CO_2$  à 10% pendant 18 à 24 heures à 35-36°C. Une culture qui ne pousse pas montre la présence de bêta lactamase.

II. DIFFUSION A PARTIR D'UN DISQUE (47) : Déposer un disque de 6Ug de Pénicilline. Si la zone d'inhibition à moins de 20mm de diamètre en 24 à 48 heures il y a présence de bêta lactamase.

### III. EPREUVE IODOMETRIQUE RAPIDE (I7)

#### PRODUITS

- Pénicilline G sodique ou potassique PH : 6,0 : 6 000Ug/ml. Tampon.

· Phosphate de PH 6,0 (87,7ml A+12,3ml B).

A = 9,07g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 1000ml d'eau distillée.

B = 9,46g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  + 11,88g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dans 1 000ml d'eau distillée.

- Solution de Pénicilline 6 000Ug/ml (0,60 = 1,041).

Ex. = 0,59g + 94,9ml de tampon phosphate.

- Solution d'amidon = 1g d'amidon soluble à 100ml d'eau, chauffer au B.M. jusqu'à dissolution.

- Iode = 2,03g  $\text{I}_2$  + 53,2g KI dans 100ml  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### EPREUVE

- 0,1ml de Pénicilline dans un godet d'un plateau pour microdilution :

- prélever plusieurs colonies d'une culture de 18 à 24heures, préparer une suspension dans la solution de Pénicilline G, remuer pendant 30 secondes, repos pendant 30 secondes.

- ajouter 0,05ml de solution d'amidon à la suspension bactérienne, mélanger.

- ajouter 0,02ml d' $\text{I}_2$  soluble donne une coloration bleue.

- rotation du mélange pendant une minute, décoloration rapide montre une production de bêta lactamase.

Si la coloration reste bleue au delà de 10minutes, la réaction est négative.

### IV. EPREUVE ACIDIMETRIQUE RAPIDE

#### PRODUITS

2,0ml de solution de rouge de phénol à 0,5% à 16,6ml d'eau distillée + 20 millions d'unités de Pénicilline G potassique, ajouter NaOH goutte à goutte jusqu'à ce que le PH soit 8,5, congeler à - 60°C.

EPREUVE

0,5 à 1,0ml de substrat. dans le godet et d'un plateau pour microdilution prélever au moyen d'une anse métallique plusieurs colonies, faire une suspension

La suspension devient jaune en 15 minutes s'il y a bêta lactamase.

V. CEPHALOSPORINE CHROMOGENE 87/312 (Glaxo (62)

Cette méthode est plus sensible et très rapide. Mais elle est encore au stade expérimental.

M A T E R I E L   E T   M E T H O D E   D ' E T U D E

## MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

### CHOIX DES MALADES

Cette étude a été faite du 1er Janvier 1977 au 31 Décembre 1980 sur 2 060 patientes venues à la consultation de l'antène pilote de l'Hôpital du Point "G" essentiellement pour les problèmes de planning familial à l'exclusion de tout autre problème gynécologique. Ces sujets sont orientés au Laboratoire de bactériologie du Point "G" pour recherche systématique de *Neisseria Gonorrhoeae*.

On a exclu de l'enquête les femmes venant consulter pour des pertes blanches ou des douleurs pelviennes, les femmes sous traitement antibactérienne par voie générale ou par voie vaginale au moment du prélèvement.

L'âge des sujets s'étendaient de 14 à 48 ans.

### PRELEVEMENT

Tous les prélèvements ont été effectués au laboratoire. Il a été recommandé à toutes les patients de ne pas faire de toilette préalable. Après mise en place du spéculum, des prélèvements ont été effectués avec des écouvillons stériles en coton au niveau du méat urinaire après massage de l'urèthre, au niveau des glandes de Bartholin et de Skène et dans le cul de sac.

Des frottis ont été faits sur deux lames en vue de la coloration au bleu de Méthylène et de la coloration de gram.

CULTURE

L'isolement a été fait sur la gélose chocolat coulée en boîte de pétri additionnée de polyvitex et de mélange inhibiteur V.C.N. La boîte est placée sous cloche dans laquelle est allumée une bougie. Celle-ci s'éteint après quelques minutes. La cloche est alors placée dans l'étuve bactériologique à 37°C. Après 24 heures d'incubation, si des colonies suspectes apparaissent, on effectue le test des oxydases par des disques imprégnés de diméthyl p. phénylène diamine fournis par Bio-Mérieux.

Si aucune colonie suspecte ne s'est teinte par la réaction à l'oxydase, la boîte de pétri est remise sous cloche et la bougie réalumée. Un deuxième examen est effectué après 24 heures.

Dans la zone cytochrome oxydase positive on pratique deux prélèvements qui sont étalés sur deux lames.

L'une est colorée par le bleu de méthylène et l'autre par la méthode de gran.

Après identification du gonocoque par ses caractères morphologiques et biochimiques (fermentation des sucres), on a testé sa sensibilité aux Antibiotiques afin de faire une approche du traitement (II, 90).

ANTIBIOGRAMME

Les Antibiogrammes ont été effectués selon la méthode de diffusion de CHABBERT (20).

LE MILIEU

Le milieu utilisé en règle est la gélose de MUELLEN-HINTON qui nous est fournie sous forme déshydratée. Reconstituée, elle est répartie dans des boîtes de pétri de 9cm de diamètre sur une épaisseur de 4mm, soit 25ml de milieu. Les boîtes ainsi coulées sont séchées pendant 30minutes à 37°C avant emploi.

L'INOCULUM

Dans un tube à hémolyse on dilse 3 à 5 colonies de la souche à étudier dans un ml de bouillon de culture de façon à obtenir une opacité voisine de celle d'une culture de 16 à 18 heures.

### L'ENSEMENCEMENT

3 à 5ml de suspension déposés à la surface du milieu et étalés de façon uniforme en inclinant la boîte dans différentes directions. Les boîtes sont séchées 15 minutes à 37°C.

### LE DEPOT DES DISQUES

Nous avons sélectionné 18 disques d'antibiotiques en fonction de leur activité sur le gonocoque.

Les charges et les caractéristiques sont indiqués selon le tableau. Les disques sont déposés par un distributeur de 8 disques, préalablement stérilisé à l'autoclave. Les boîtes sont ensuite laissées 30 minutes à la température du laboratoire.

### INCUBATION

On incube à 36°C pendant 16 à 18 heures, dans une atmosphère à 10% CO<sub>2</sub> sous cloche.

### LECTURE

La sensibilité des germes est appréciée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de leur croissance autour de chaque disque.

### INTERPRETATION

L'interprétation a été binaire : sensible ou résistant. L'intermédiaire a été considéré comme résistant.

Tableau I

Distri- bution Géographi- que	Masse Mo- léculaire des plas- mides en Mégadal- tons*	:TnA en Pourcen- tage	Transfert				:Aaxoty- pes
			Neisseria	: E.Coli			
			Transfor- mation	Conjugai- son	Transfor- mation	Conjugai- son	
Extrême Orient et U.S.A.	2,6	0			-	-	PROLINE (+) ou ARGININE (-)
	4,3	40	-	+	+	+	
	24,5 (30%)	0			-	-	
Afrique de l'Ouest et Grande Bra- tagne	2,6	0	-	-	-	-	ARGININE (-)
	3,2	40			+	-	

Repartition géographique de souches de gonocoques productrices de B lactanase(37)

\* Dalton = Unité de Masse atomique égale 1/16 de la masse d'un atome d'oxygène  
soit  $1,65 \times 10^{-24}$  g.

Tableau II

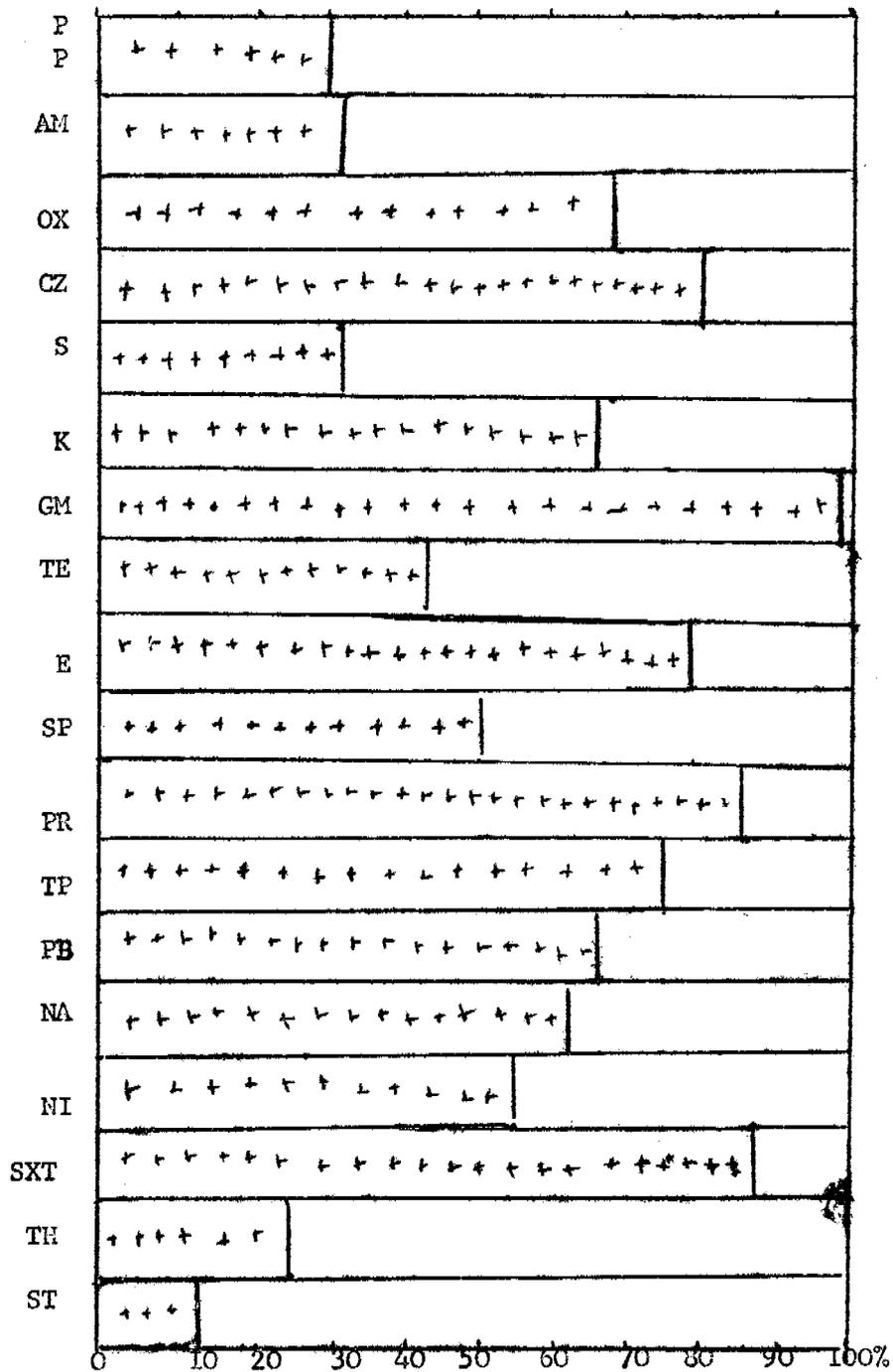
20.

## CHARGES ET CARACTERISTIQUES DES DISQUES UTILISES

Dénomination Commune	Code	Chargés en Ug ou Limi- te	Diamètre de la zone d'incubation (en mm)		Concentration critique en Ug/ ml.
			Résistant	Sensible	
Pénicilline	P.	100	< 14	≥ 14	4
Ampicilline	AM.	10	< 16	≥ 16	8
Oxacilline	OX.	1	< 15	≥ 15	3
Cefazoline	CZ.	30	< 16	≥ 16	16
Streptomycine	S.	10	< 13	≥ 13	16
Kanamycine	K.	30	< 15	≥ 15	16
Gentamycine	GM.	10	< 15	≥ 15	6
Tétracycline	T.E.	30	< 23	≥ 23	2
Erythromycine	E.	15	< 15	≥ 15	4
Spiramycine	SP.	100	< 15	≥ 15	4
Pristinamycine	PR.	15	< 15	≥ 15	4
Thiamphénicol	TP.	30	< 15	≥ 15	15
Polymyxine B	PB	900U.	< 8	≥ 8	6
Acide Nalidixique	NA	30	< 16	≥ 16	
Nitroxoline	NI	20	< 18	≥ 18	
Sulfaméthoxazole Triméthoprime	S.X.T.	T=1,25 S.X.=23,75	< 13	≥ 13	
Sulfaméthizol	T.H.	1,0mg	< 25	≥ 25	
Thiazonide	S.T.	12	< 88		

Tableau III

Dénomination Commune		Sensible en pourcentage	Résistant en pourcentage
Pénicilline G	P	30	70
Ampicilline	MI	32	68
Oxacilline	CX	69	31
Céphazoline	CZ	81	19
Streptomycine	S.	32	68
Kanamycine	K.	68	32
Gentamycine	GM	98	2
Tétracycline	TE	43	57
Erythromycine	E.	79	21
Spiramycine	SP	51	49
Pristinamycine	PR	86	14
Thiamphénicol	TP	76	24
Polymixine B	PB	67	33
Acide Nalidixique	NA	63	37
Nitroxoline	NI	56	44
Sulfaméthoxazole- Triméthoprine	S.X.T.	89	11
Sulfaméthizol	TH	24	76
Thiazonide	ST	12	88



Histogramme de la sensibilité des souches de gonocoques isolées.

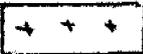
 sensible  
 résistant

Tableau IV

Années	Prélèvements	Nombre de cas positifs	Fréquence en pourcentage
1977	217	4	1,84
1978	513	10	1,95
1979	628	13	2,07
1980	702	19	2,70
Total	2 060	46	-

Dépistage et fréquence de gonococcies asymptomatiques par année de 1977 à 1980.

Tableau V

Tranches d'âge	Prélèvements	Cas positifs	
		Nombre	Pourcentage
14 - 19	167	10	5,99
20 - 24	704	28	3,97
25 - 29	739	7	0,95
30 - 34	242	1	0,41
35 - 39	165	-	-
40 - 48	43	-	-

Prévalence de la gonococcie asymptomatique par tranche d'âge.

Tableau VI

Situation de famille	Prélèvements	Cas positifs	
		Nombre	Pourcentage
Célibataires	575	24	4,18
Mariées	1 007	9	0,89
Divorcées et séparées	416	13	3,12
Veuves	63	-	-

Prévalence de la gonococcie asymptomatique suivant la situation matrimoniale.

Tableau VII

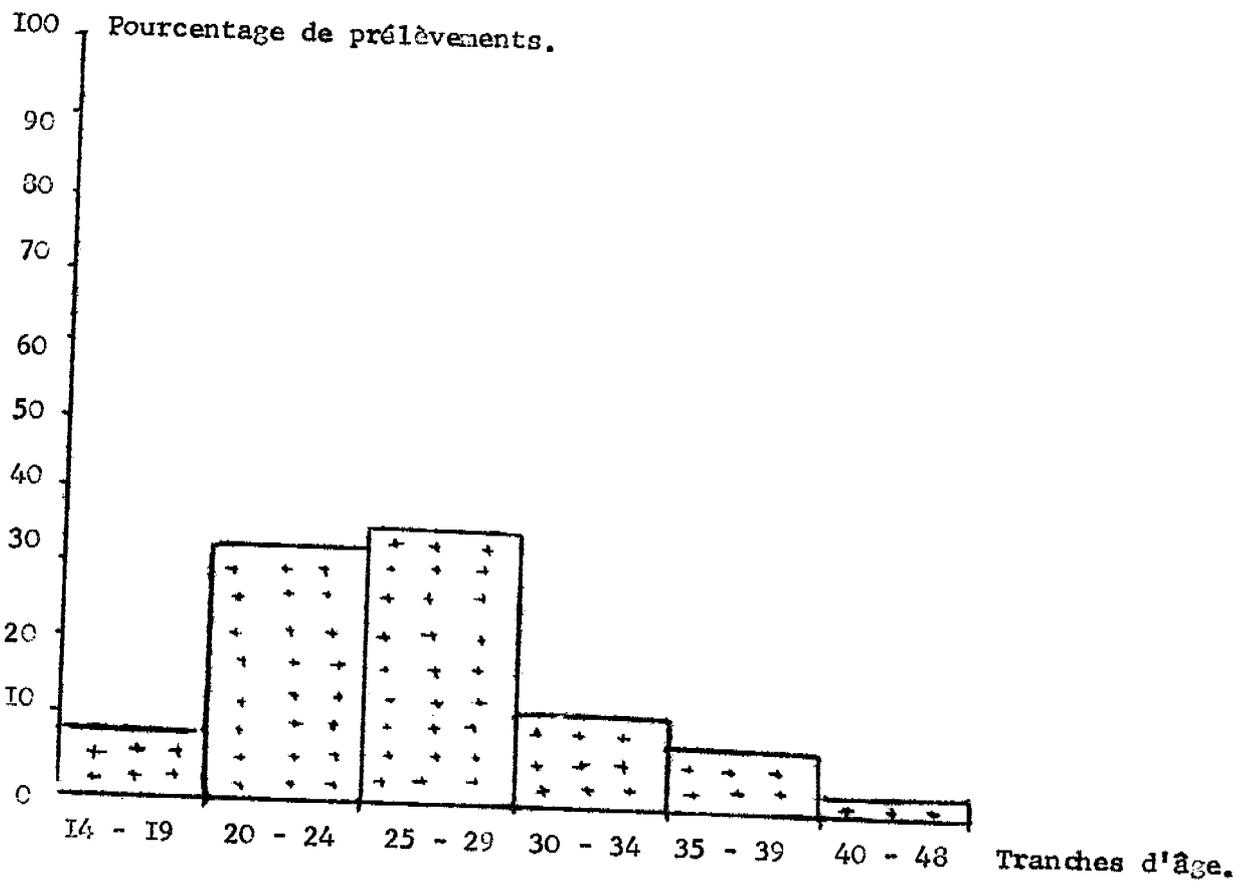
Catégorie Professionnelle	Prélèvements	Cas positifs	
		Nombre	Pourcentage
Fonctionnaires	631	13	2,06
Elèves et Etudiantes	460	15	3,26
Ménagères	571	6	1,05
Sans emploi	285	10	3,51
Non Précisé	113	2	1,77

Prévalence de la gonococcie asymptomatique suivant la catégorie professionnelle.

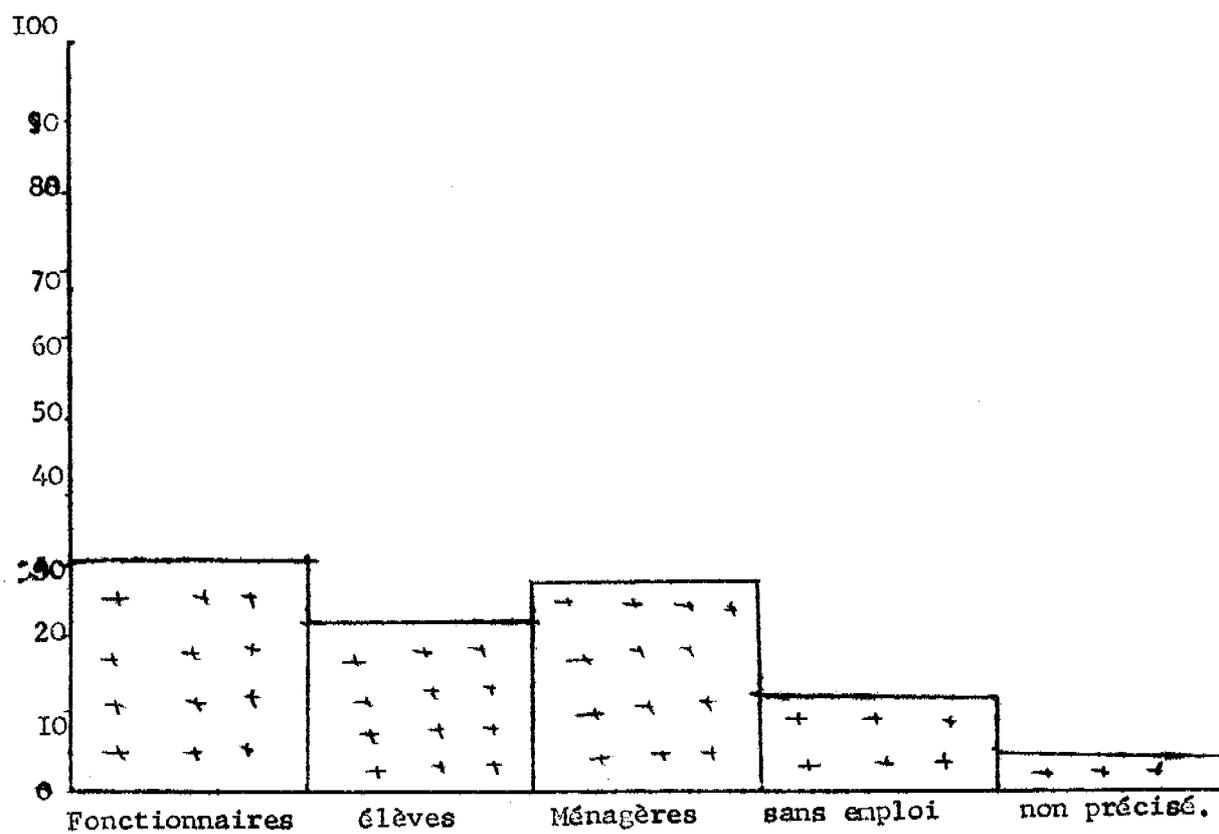
Tableau VIII

Méthode Utilisée	Prélèvements	Cas Positifs	
		Nombre	Pourcentage
Contraceptifs oraux	933	28	3,00
Stérilet	638	11	1,72
Ogino	21	-	-
Température	17	-	-
Aucune	441	7	1,58

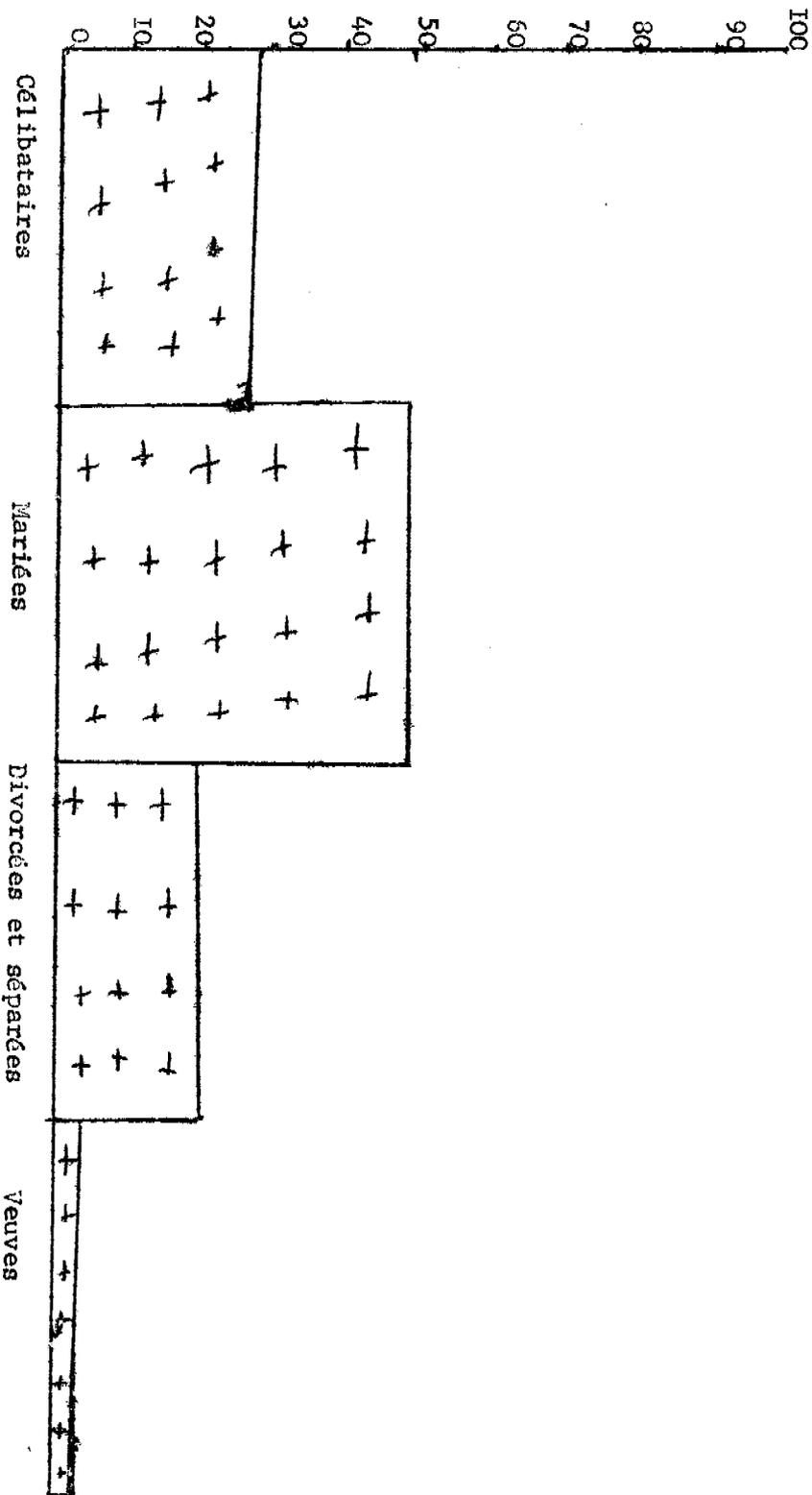
Fréquence de la gonococcie asymptomatique en fonction de la méthode contraceptive utilisée.



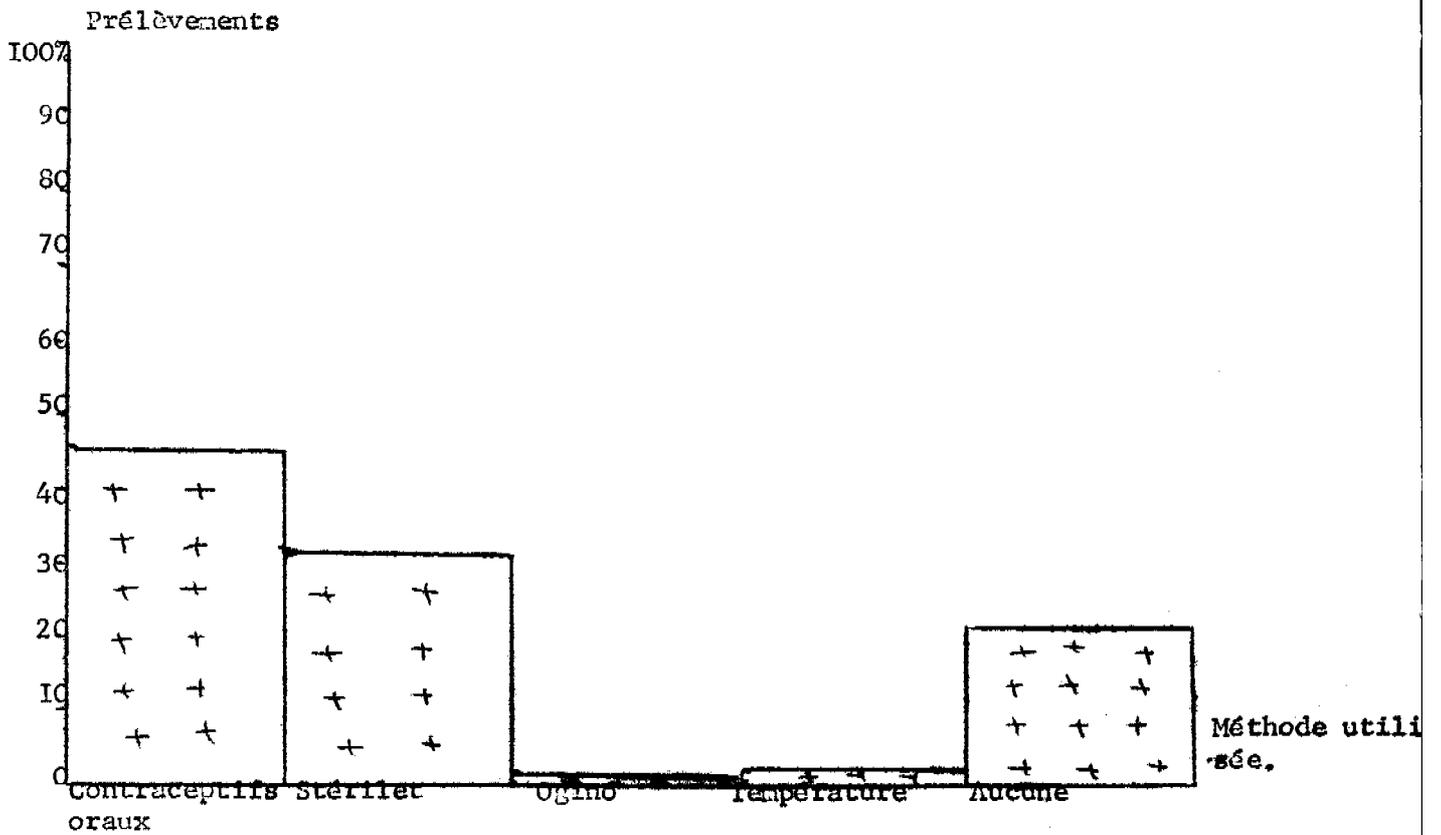
Pourcentage des prélèvements suivant les tranches d'âge.



Pourcentage de prélèvements selon la catégorie fonctionnelle.



Pourcentage de préférences suivant la situation matrimoniale.



Pourcentage de prélèvements en fonction de la méthode contraceptive.

R E S U L T A T S

RESULTATS

Les résultats sont consignés sur les tableaux IV, V, VI, VII, VIII sur 2 060 prélèvements effectués 46 ont décelé la présence de Neisseria Gonorrhoeae.

Trente huit (38) souches de gonocoques, soit 82,60% ont été isolées chez les sujets de 14 à 24 ans qui représentent 46,21% de notre échantillon.

La prévalence est la plus élevée chez les sujets de 14 à 19 ans. Elle est de 5,98% dans cette tranche d'âge contre 3,97 entre 20 et 24 ans, 0,95% entre 25 et 29 ans, 0,41% chez les femmes de 30 ans et plus.

La fréquence de la gonococcie asymptomatique croît d'année en année. Elle est passée de 1,84% en 1977 à 2,70% en 1980. Les femmes célibataires sont les plus touchées avec une fréquence de 4,18% suivies des femmes divorcées et séparées 3,12% et des femmes mariées 0,89%. Il n'a pas été constaté de gonococcies asymptomatiques chez les veuves qui ne présentent que 2,05% de notre échantillonnage. En prenant en considération la méthode contraceptive, on note que la fréquence de gonocoques asymptomatiques est de 3,00% pour les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux contre 1,72% pour celle qui utilisent le stérilet et 1,58 pour celle qui n'utilisent aucune méthode.

Les femmes qui utilisent la méthode d'Ogino et la méthode de la température ne représentent que 2,32% de la population étudiée. Les prélèvements effectués chez ces sujets n'ont pas décelé la présence de gonocoques.

Si l'on considère la catégorie professionnelle, la fréquence de la gonococcie asymptomatique est sensiblement la même chez les femmes sans emplois (3,5%) que chez les élèves et étudiantes (3,26%).

Les fonctionnaires et surtout les ménagères avec une fréquence/ de 2,06% et 1,05% semblent les moins infectées. La sensibilité des souches isolées aux antibiotiques est consignée au tableau et l'histogramme I. respective

La Gentamycine avec 98% de souches sensibles, le Bactrim avec 89%, la Pristinamycine avec 86%, la Céphazoline 81%, l'Erythromycine (79%) et le Thiampenicilline 76% sont les antibiotiques les plus actifs suivis de l'Oxacilline avec 69% de la Kanamycine 68%, de la Polymixine B, 67% et de l'Acide Nalidixique 63%.

76% et 88% de souches isolées résistent respectivement au Rufol et au Sulfathiazol.

Ces deux sulfamides ne sont pas à conseiller pour le traitement des gonococcies asymptomatiques au Mali.

La Pénicilline avec 30% de souches sensibles, l'Ampicilline avec 32% de souches sensibles, la Streptomycine 32% et la Minocycline 43% sont peu actives sur les souches testées.

D I S C U S S I O N

Les résultats fournis par cette enquête conduisent à plusieurs réflexions. Le taux moyen de 2,23% de gonococcie asymptomatique trouvé chez les femmes au Mali est nettement supérieur à celui de 0,62% obtenu en 1978 en France par Benjamin et coll. (7). Mais il est inférieur au taux de 9% trouvé par Cave et coll. aux U.S.A. et de 5,5% par le même Cave en 1969 en France (83). Par ailleurs il est inférieur au taux de 3,5% constaté par OSOBA et ONIFADE en 1973 au Nigeria et aux 4,22% trouvés par le Center of Disease Control (C.D.C.) en 1978 aux U.S.A. Toutefois il est superposable aux 2,60% trouvés par MARTIN HART à Atlanta aux U.S.A. en 1976 (3). De tous les pourcentages, le plus élevé a été celui de 9% observé en 1969 aux U.S.A. (83).

Dans l'étude de BENJAMIN et coll. en France, la catégorie de femmes s'intéressant à leur santé est plus représentée que dans notre étude; ces auteurs ont aussi utilisé le microcult dont les difficultés de repiquage ont pu entraîner des résultats faussement négatifs. (7).

Par ailleurs, il est difficile de comparer nos résultats à ceux obtenus par le Center Disease Control des U.S.A. En effet dans cette étude où le pourcentage est de 4,22% il n'a été fait mention ni de l'âge ni des catégories sociales ni des situations matrimoniales des patientes.

- Le Rufol et le Thiazonide se sont montrés inefficaces in vitro (93).

Ce phénomène ne semble pas confirmer le point de vue de certains auteurs selon lequel les sulfanides deviennent actifs sur certains germes après une période d'abandon (Fasquelle -Bactériologie générale.Flammariou).

L'étude de la détermination de la sensibilité des souches étudiées aux antibiotiques montre une résistance accusée à la Pénicilline, à l'Ampicilline, à la Streptomycine et à la Tétracycline.

La résistance des souches de gonocoques à la Streptomycine est réelle (68).

Cet antibiotique ne peut être actuellement employé dans le traitement de la gonococcie asymptomatique qu'associé à un produit plus constamment actif. La même constatation a été faite par CHARENZA en Italie et par SIBOULET et EGGER en France. Il existe actuellement parmi les gonocoques, les souches productrices de bêta lactanase et notamment de pénicillinase qui inactive la pénicilline. La découverte récente de telles souches fait peser une menace sérieuse sur les possibilités de lutte contre l'infection par la pénicilline, l'Ampicilline et autres bêta lactamines ainsi que la Tétracycline qui est inefficace contre certaines souches productrices de bêta lactanase.

La sécrétion de cet enzyme est d'origine plasmidique. La résistance connue des gonocoques aux antibiotiques était uniquement d'origine chromosomique. Il s'agissait alors de mutants se sélectionnant peu à peu. Elle se développait donc lentement. Actuellement, cette résistance est chez certaines souches, d'origine plasmidique, la production de bêta lactanase étant sous la dépendance de plasmides. Or on sait que c'est par un mécanisme analogue que la multirésistance aux antibiotiques s'est installée au sein des différentes familles de bactéries gram négatif, les entérobactéries et les pseudomonas en particulier. (34).

La résistance des gonocoques à la pénicilline, à l'ampicilline et à la tétracycline est une réalité dont il faut être conscient. La présence de telles souches a été notée dans des pays voisins du Mali : Ghana, Côte d'Ivoire (67). Il est possible que les souches maliennes aient les mêmes propriétés que les souches ivoiriennes.

Des substances telles que la Gentamicine, le sulfaméthoxazole-triméthoprime et la pristinaïmycine seraient efficaces, mais elles sont plus chères et ce facteur coût est à prendre en considération au Mali où les maladies vénériennes en général constituent un problème de santé publique.

Le faible pourcentage de gonococcie asymptomatique que l'on a observé peut s'expliquer en émettant deux hypothèses .

Il se peut que la virulence des souches étudiées soit différente de celle des souches isolées chez les divers auteurs qui se sont intéressés à ce problème.

SWANSON (83) a montré que la virulence était liée à la présence de pili à la périphérie du germe. Ces pili permettraient aux germes de s'accrocher aux cellules du tractus urogénital, aux spermatozoïdes et aux trompes de Fallopes humaines. Cette variation de virulence expliquerait les différences de pourcentage observé suivant les auteurs.

On peut également émettre un autre hypothèse sur le rôle des facteurs spécifiques de défense antimicrobienne dans la gonococcie asymptomatique comme cela fut le cas chez les porteurs de méningocoques.

Il est probable que les anticorps locaux jouent un rôle direct dans l'immunité, alors que les anticorps sériques ne seraient que le reflet indirect de l'infection.

L'élaboration des anticorps antigonococciques qui seraient des IgA sécrétées apparaissant à un stade très précoce de l'infection. L'on pourrait avancer qu'ils agiraient en enrobant ou en agglutinant les microorganismes pathogènes, limitant ainsi leur multiplication et prévenant l'invasion des muqueuses (52).

L'élaboration de ces anticorps locaux, précéderait alors tout comme chez les porteurs de méningocoques, l'apparition des anticorps sériques. Après le contact avec le gonocoque, l'organisme doit obligatoirement faire appel à des facteurs non spécifiques de défense qui sont des forces de vigilance permanentes tels que les leucocytes, les lysosymes, les cellules épithéliales, la flore naturelle de revêtement. Toutes ces constatations mettraient l'accent sur le rôle du portage asymptomatique. Ce reportage a donc bien la signification d'une infection et cette infection est très contagieuse dans certaines conditions épidémiologiques.

Avec le nombre croissant de souches de gonocoques résistants aux Antibiotiques qui constitue un déficit à l'ingéniosité médicale (2, 29, 20), la science est engagée dans la recherche de nouvelles approches permettant de combattre les gonococcies. Les récentes études entreprises à l'Institut WEIZMANN des sciences sont susceptibles de fournir une arme de genre.

Des chercheurs de l'Institut ont trouvé une famille de substances qui altèrent la capacité de coloniser les tissus par certaines bactéries en empêchant leur adhérence et en permettant dans certains cas l'expulsion des cellules bactériennes des tissus. Les germes en liberté sont alors éliminés par les processus de défense naturels de l'organisme. Certains chercheurs du même Institut ont trouvé que des simples dérivés d'un sucre, le Mannose, empêche plusieurs espèces de bactéries de se fixer et de coloniser les cellules épithéliales de l'organisme. Les molécules solubles de Mannose s'attachent par un mécanisme compétitif à certaines protéines de fixation des bactéries qui normalement accrochent des radicaux similaires au Mannose présent à la surface de certaines cellule de l'organisme (41).

Certains auteurs ont observé également que l'irrigation de la vessie avec un dérivé du Mannose prevenait le développement du cystites chez 80% desrats préalablement infestés par une souche pathogène d'ESCHERICHIA COLI. Ces auteurs pensent que ce procédé d'irrigation est susceptible de s'averer aussi efficace chez les patients. Les avantages de la méthode proposée consiste d'une part à la douceur du procédé et d'autre part en la possibilité de son application aussi bien aux bactéries antibio-résistantes qu'aux bactéries sensibles. Toutefois, il faut souligner que les bactéries semblent utiliser des méthodes variées pour se fixer aux cellules et que par conséquent, chaque catégorie de germes doit être explorée individuellement.

Pour cette raison, chaque agent spécifique d'anti-association est présumé n'agir que sur un nombre limité de micro-organismes, mais on sait déjà par exemple que les streptocoques et les pseudomonas ont des mécanismes de fixation tout à fait différents de ceux d'ESCHERICHIA COLI et que le Mannose n'a aucun effet sur leur adhérence aux cellules (41).

Par ailleurs d'autres équipes de chercheurs travaillant en Inde et en Allemagne Fédérale ont montré que le sperme contenait une substance apparemment aussi puissante que la pénicilline. Cette substance dénommée, "Séminale plasmine" est une protéine possédant une capacité extra ordinairement importante pour traverser les barrières cellulaires bactériennes, une fois à l'intérieur de la cellule, cette substance tue la bactérie en empêchant la synthèse de l'acide ribonucléique. Des chercheurs essayent d'identifier cette substance qui semble responsable de cette capacité de pénétrer les cellules bactériennes et ils voudraient l'associer à d'autres produits antibiotiques pour améliorer leur activité (57).

On peut penser aussi que l'association de Séminale-plasme et de sucre de type Mannose puisse apporter une contribution à la lutte contre les bactéries.

Classiquement l'association pénicilline, chloramphénicol est antagoniste. Mais dans le traitement des staphylococcies, le chloramphénicol dans cette association a pour rôle de bloquer la production de la pénicillinase.

Ainsi s'explique dans ces conditions l'activité de l'association chloramphénicol, pénicilline. Dans le même ordre d'idées, on peut envisager également cette association dans le traitement des affections à gonocoques sécréteurs de pénicillinase. Il semble que le problème de la gonococcie qui est des préoccupations de l'O.M.S., puisse trouver une solution dans la mise au point d'un vaccin antigonococcique efficace. Certaines remarques permettent d'envisager la découverte de ce vaccin:

- les patientes faisant des gonococcies à répétition présentent des symptômes de moins en moins aigus.
- certains sujets font des gonococcies asymptomatiques (87, 89, 97).

Les éléments tirés de l'observation du vaccin anti-méningococcique montrent que ce vaccin fait monter le taux des anticorps à un degré suffisant pour détruire le méningocoque avant qu'il n'atteigne les méninges. Or le mode d'infection par le gonocoque fait supposer que le vaccin ferait monter le taux des anticorps, (35,62), mais resterait inefficace. Il serait donc nécessaire de faire monter le taux des IgA sécrétées au niveau de l'urètre.

C O N C L U S I O N

## CONCLUSION

Du 1er Janvier 1977 au 31-Décembre 1980 , 2 060 prélèvements vaginaux ont été effectués au laboratoire de l'Hôpital du Point "G" chez des patientes envoyées par le centre pilote de planning familial du Point "G" et le centre de planning familial du comité médical interentreprise n°1 (C.M.I.). L'âge de nos sujets oscillait entre 14 et 48 ans.

Ont été exclus de cette enquête les femmes venant consulter pour pertes blanches ou douleurs pelviennes, les femmes sous traitement antibactérien par voie générale ou par voie vaginale au moment du prélèvement. Quarante six souches de gonocoques, soient 2,23% ont été isolées, et leur sensibilité aux antibiotiques a été testée. Chez les femmes de 14 à 24 ans, 46,21% de ces souches ont été isolées.

La prévalence la plus élevée a été observée chez les sujets de 14 à 19 ans, elle a été de 5,98% dans cette tranche d'âge contre 3,97% entre 20 et 24 ans. Chez 739 femmes de 25 à 29 ans, 7 souches de gonocoques, soient 0,95% ont été décelées. Chez 242 patientes de 30. à 34 ans, une seule souche a été isolée.

Les prélèvements effectués chez les femmes de 36 à 48 ans n'ont pas révélé la présence de gonocoques dans nos conditions de travail. La fréquence de la gonococcie croit d'année en année et est passée de 1,84% en 1977 à 2,70% en 1980. Les femmes célibataires (574) sont les plus touchées (24 souches) avec une fréquence de 4,18% suivies des femmes divorcées et séparées (416 prélèvements) avec une fréquence de 3,12% et des femmes mariées (1 007) avec 0,89%.

Il n'a pas été constaté de gonococcie asymptomatique, chez les veuves qui ne représentent que 3,06% de notre échantillonnage. La fréquence de la gonococcie asymptomatique a été 3% pour les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux contre 1,72% pour celles qui utilisent le stérilet et 1,58% pour celles qui n'utilisent aucune méthode. Les femmes qui utilisent la méthode d'ogino et la méthode de la température représentent 2,32% de la population étudiée.

Elles n'étaient pas porteuses de gonococcies asymptomatiques. Si l'on tient compte de la catégorie professionnelle, la fréquence de la gono est approximativement la même chez les femmes sans emploi (3,51) que chez les élèves et étudiantes. (3,26%).

Les fonctionnaires et surtout les ménagères avec une fréquence respective de 2,06 et 1,05 semblent les moins touchés.

La Gentamycine, le Sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim), la Pristinamycine, la Céphazoline, l'Erythromycine et le Thiamphénicol ont été les antibiotiques les plus actifs sur les souches isolées. Suivies de loin par l'oxacilline la Kanamycine, la Polymixine B, l'acide Nalidixique et la Nitroxoline (Nibiol  $\rightarrow$ ) Le Sulfaméthizol et le sulfathiazol sont les moins actifs des produits testés et ne sont pas à conseiller pour le traitement des gonococcies asymptomatiques au Mali. La Pénicilline, l'Ampicilline, la tétracycline, la streptomycine se sont montrés assez peu actives sur les souches testées.

Concernant le traitement et compte tenu des données actuelles sur la résistance bactérienne, on s'est penché sur certains documents qu'on a analysé et on a essayé de découvrir les corrélatons entre les effets observés.

Des chercheurs de l'Institut Weizmann ont préconisé l'utilisation des sucres simples du type mannose pour le traitement de certaines infections microbiennes.

En Inde et en Allemagne, une protéine, la "Séminol plasmine" a été également préconisée pour le traitement de certaines souches bactériennes. On peut donc concevoir que l'association de "Séminol plasmine" et d'un sucre simple puisse un jour donner de bons résultats dans le traitement des gonococcies.

On peut émettre l'hypothèse du traitement des infections à gonocoques bêta lactamase (+) par l'association pénicilline, chloramphénicol comme dans les cas des staphylococcies à germes sécrèteurs de pénicillinase.

Le rôle du chloramphénicol serait d'inhiber la sécrétion de la pénicilline rencontrée aussi bien chez certaines souches de staphylocoques que de gonocoques.

A l'instar des porteurs de méningocoques, on a émis l'hypothèse qu'un vaccin puisse être utilisable pour prévenir les infections gonococciques. Un tel vaccin aurait pour effet d'élever le taux des IgA sécrétées dans les muqueuses vaginales et urétrales./.-

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHFORD (W.A.), GOLASH (R.G.) et HEMMING (U.G.).  
Penicillinase producting Neisseria Gonorrhoeae. Lancet, 1976, (2),  
657 - 658.
2. ARMENGAUD (M.)  
Sensibilité du gonocoque.  
Med. et Mal. infect, 1980, 10 (I bis) 59.
3. ARNOLD (G)  
La gonococcie féminine. Med. et Hyg., 12 Déc. 1973, (I 0332), 1953.
4. AUYOULAT  
La gonococcie en Afrique Centrale, prophylaxie sanitaire et morale  
1968, (40), 163.
5. BARLOW (D.) et PHILIPPS (I.)  
Gonorrhoeae in women. Diagnosis, clinical and laboratory aspects  
Lancet, 1978, 761 - 764.
6. BAYLET (R.) MAFFRE (E.), BA (H.), MATTEW, GUEYE (CH.) et WONE (I.)  
Maladies vénériennes à l'I.H.S. Dakar, aspects épidémiologiques.  
II. Gonococcies.  
Bull. Soc. Med. Afr. Noire, 1965, - 10, (14), 403 - 408.
7. BENJAMIN (L.), ARAUJO (M.A.) et MARTIN BOYER (G.).  
Recherche de cas asymptomatiques de gonococcies et de syphilis dans  
deux consultations de planning familial de la région parisienne.  
Gynec. 29, (3), 1978, 303 - 307.
8. BERNARD (L.)  
Des urétrites chroniques à Bangui.  
MORUS, Août, Sept. 1973, 3, (10), 25 - 42.
9. BONDET (U.) et MOULIN (G.)  
La gonococcie féminine aujourd'hui.  
Cah. Med. Lyon., 1er Mars 1974, 50, (9), 805 - 807.
10. BORGES DASILVA (G.) et CABAYE - BORGES DASILVA (G.)  
Approche épidémiologique des maladies sexuellement transmissibles  
en milieu ouvrier d'Afrique Occidentale.  
Med. Afr. Noire, 1980, 27, (5).
11. BOUFFILOUX (CH.) et PONTUS (T.)  
Le traitement de la gonorrhée  
Méd. et Hyg. 1977, (35), 2 657 - 2 660.
12. BUCHANAN (T.N.)  
J. Exp. Med., 1973, (141), 1 470.
13. BUCHANAN (T.M.) et PEARCE (W.A.)  
Infect. Imm. 1976, (13), 1 483 - 1 489.
14. BUCHANAN (T.M.) SWANSON (J.), HOLMES (K.K.), KRAUSS (S.J.) et GOTSCHLICH (E.C.)  
J. clin Invest, 1973, (52), 2 896.
15. CARLIER (A.) CARTON (F.X.), LAMOURE (B.), DENOEUX (J.P.), OLECH (CH.)  
Quelques aspects actuels des  
Rev. Med. de picardie, 1973, I, (6), 215 - 219.
16. GASPER (W.A.)  
J. Immunol., 1937, (32), 421.
17. CATLIN (B.N.)  
Iodométrie détection of haemophilus in fluenzae. Beta lactamase  
rapid présumptive test for ampicilline resistance.  
Anti micro. Agents Chemother - 1975, (7), 265 - 270.

18. CAUSSE (G.) et VANDEKERKOVE (M.)  
récentes sur le diagnostic bactériologique et immuno-  
logique de la gonococcie.  
O.M.S. (Geneva) et Faculté Med. Nice.
19. CENTER FOR DISEASE CONTROL  
Results of gonorrhoeae culture on females, U.S.A., July 1974  
June 1975.  
Morbidity and Mortality weekly report, 1975, (24), 41.
20. CHABBERT (Y.A.)  
L'antibiogramme.  
St. Mandé ; Ed. de la Tourelle 1963.
- 21.. COSTE DIOMANDE (D.)  
Contribution à l'étude de la gonococcie  
Thèse Med. Abidjan, 1975, (67).
22. COSTE DIOMANDE (D.)  
Étude statistique de l'étiologie de la gonococcie en Côte  
d'Ivoire.  
Afr. Med., 1978, 17, (158), 179 - 182.
23. CURTIS (A.S.G.)  
Prof. Biophys. Mol. Biol., 1973, (27), 317.
24. DAGUET (G.L.)  
Techniques en bactériologie.  
I. Aerobies, 1972. p. 182 - 187.
25. DAGUET (G.L.) et CHABBERT (Y.A.)  
Techniques en bactériologie, Sérologie bactérienne, Antibioti-  
ques en bactériologie Médicale.  
1972, p. 24 - 29.
26. DIENIS (P.H.) et VANDEKERKOVE (M.)  
Recherche de procédés de diagnostic rapide de la gonococcie  
chez la femme.  
Fac. Med. Nice.
27. DILWORTH (J.A.), HENDLEY (J.O.) et MANDELL (G.L.)  
Inf. et Im., 1975, (11), 512.
28. DOLIVO (M.)  
Quelques aspects récents du laboratoire dans la gonococcie.  
E.M.C. 1977, 48, (2), 19 - 21.
29. DUREL (J.)  
Surveillance de la sensibilité des souches de gonocoques aux  
antibiotiques.  
Th. Med. Paris, 1963, (1 054), 27cm, 51 p.
30. DUREL (P.), ROIRON (V.) et NICOD (G.)  
Evolution de la sensibilité du gonocoque.  
Path. Biol., 1967, 15, (23), 1 197 - 1 203.
31. EMBELL (L.P.), ROBERTS (M.J.), MAYER (L.W.) et FALKOW (S.)  
Plasmid mediated beta lactamase production in Neisseria Gonoc-  
rhoeae.  
Ag. Chemoth., 1975, (11), 528 - 533.
32. GARIANSKY (P. de)  
Les maladies vénériennes que sais je ?  
PUF, 1974, (58), 123 p.
33. GERBAUD (M.A.)  
Recrudescence des maladies vénériennes.  
Thèse Paris 1970.
34. GOLDSTEIN (F.W.), BÉLISIVON (A.), LÉCLERC (P.) et ACAR (J.F.)  
Sensibilité d'haemophilis sp. aux antibiotiques transfert  
de résistance à E. Coli  
Path. Biol., 1977, (25), 323 - 332.
35. GREENBERG (L.), DIENA (E.B.), KENNY (G.P.) et ZNAMIROWSKI (R.)  
Preliminary studies on the development of a gonococcal vac-  
cine.  
WHO/WDT/RES/CON/70 • 42.

36. GUTHE (T.)  
Blennorragie.  
Concours Méd., 10 Av. 1975, 93, (5), 2 673 - 2 677.
37. HART (M.)  
Gonorrhée chez la femme.  
J. Amer. Med. Assoc. 7 Juin 1971, 216, (10), 1 609 - 1 611.
38. HECKELS (J.E.), BLACKETT (B.), EVERSON (S.) et WARD (M.E.)  
J. gen. Microb., 1976.
39. HENRICHSEN (J.)  
Acta. Patho. Microbiol. Scand. Section B. 1975, (83), 171.
40. HESS (P.)  
Med. et Hyg. 31 Juillet 1978 (1 295), 2 589
41. HOLMES (K.K.), JOHNSON (D.N.) et THROSTLE (H.H.)  
Amer. J. Epid. 1970, (91), 170
42. JAMES (A.N.), KONOX (J.H.) et WILLIAMS (R.P.)  
Br. J. vener. Dis., 1976, (52), 128.
43. JANE EDWARDS (K.)  
Neisseria gonorrhoeae acquisition of auxotrophy in the mouse.  
Microbiology, 1978, 1, (4).
44. JENNINGS (H.J.), HAWES (G.B.), ADAMS (G.A.), and KENNY (P.).  
Cann. J. Biochem., 1973, (51), 1 347.
45. JOHNSON (K.G.), PERRY (M.B.), McDONALD (J.) and RUSSEL (R.R.B.)  
Cann. J. Microbiol., 1975, (21), 1969.
46. JOHNSTON (K.H.) and GOTSCHLICH (E.C.)  
J. Bacteriol., 1974, (119), 250.
47. JORGENSE (J.H.), LEE (J.C.) et ALEX (K.)  
Rapid penicillinase paper strep test for detection of beta lactamase producing haemophilus.  
Influenzae and Neisseria gonorrhoeae.  
Antimicro. Ag. chemoth., 1977, (11), 1 087 - 1 089.
48. KELLOGG (D.S.), Jv. PEACOCK (W.I.) Jr. DEACON (W.E.), BROWN (L.) and PIRKLE (C.I.)  
J. Bactériol., 1963, (85), 1 274.
49. KELLOGG (D.S.), Jv. COHEN (I.R.), NORRINS (L.C.), SCHROETTER, (A.L.) and REISING (C)  
J. Bactériol., 1968, (96), 596.
50. KOLATA (G.B.)  
Gonorrhea more of a problem but less of a mystery.  
Science, 1976, (192), 244 - 247.
51. KOUËKE (P.), N'GUËMATCH (R.) et DJINGOËR (B.)  
L'incidence des maladies vénériennes chez les prostituées à Yaoundé.  
Afr. Med., 1979, 18, (172), 549 - 551.
52. LANDTHLER (G.) et coll.  
A propos d'une hypothèse épidémiologique et pathologique nouvelle concernant les méningites purulentes. Etude préliminaire.  
Med. et Mal. Inf., 1974, 4, (6 bis), 355 - 363.
53. LE NOC (P.), LENOC (D.)  
Les infections génitales féminines à Yaoundé.  
Importance de l'étiologie gonococcique.  
Med. Trop., 1974, 34, (4).
54. MARTIN BOYER  
Épidémiologie des maladies vénériennes en France de 1963 à 1967.  
Bull. Inst. Nat. de Santé et de recherches Méd. (6), 1 477.
55. MARTIN BOYER (C.) et GAIGNOUX (Y.);  
Données concernant les maladies vénériennes en France.  
Etude des cas déclarés.  
Santé-Sécurité-sociale statistiques et commentaires.  
1976, (5), 55 - 63.

## 56. MEDECINE DIGEST.

Le gonocoque à sa capsule  
Oct. 1977, 8, (8), 57 - 58.

## 57. MEDECINE DIGEST.

Sept. 1980, 6 (9), 48.

## 58. MEDECINE et HYGIENE

Surveillance à l'échelle mondiale de gonocoques produisant de la pénicillinase.

35ème année, 15 Juin 1977, (I 245), 2 304.

## 59. NOVOTNY (P.), SHORT (J.A.) and WALKER (P.D.)

J. Med. Microbiol., 1975, (8), 413.

## 60. O.M.S.

Rapport de statistiques sanitaires mondiales.  
1974, (5), 193 - 195.

## 61. O.M.S.

Neisseria gonorrhoeae producteurs de penicillinase.  
Bull. épidémiol hebdom., 1976, (51), 293 - 294.

## 62. O.M.S.

Neisseria gonorrhoeae et les infections gonococciques.  
Serie de rapports techniques. Genève, 1978, n°616.

## 63. C.H.S.

Aspects sociaux et sanitaires des maladies transmises par voie sexuelle, principes de lutte. Cahier de santé publique. Genève 1976, n°65.

## 64. OTTOW (J.C.)

Ann. Rev. Microbiol., 1975, (29), 79.

## 65. PERROUD (H.)

Le diagnostic des infections gonococciques.  
Med. et Hyg., 1977, (35), I 642 - I 647.

## 66. PERRY (M.B.), DAoust (V.), DIENA (B.B.), ASHTON (F.E.) and WALLACE (R.).

Can. J. Biochem., 1975, (53), 623.

## 67. PIOT (P.)

Resistant gonococcus from the Ivory Coast.  
Lancet 1977, (I), 857.

## 68. PIOT (P.) et PATTYN (S.R.)

La sensibilité aux antibiotiques de Neisseria gonorrhoeae.  
Med. et Mal. inf. 1979, (4 bis), 241 - 247.

## 69. PUNSALANG (A.P.) Jr. et Sayer (N.D.)

Infect. Immun., 1973, (8), 255.

## 70. REHMANN (K.) et LIND (I.)

Acta path. Microbiol. scand., 1977, (85), 115 - 122.

## 71. ROBERTS (M.), ELWELL (P.) et FALKOW (S.)

Molecular caractérisation of two beta lactamase plasmid isolates from Neisseria gonorrhoeae.  
J. Bact., 1977, (131), 557 - 563.

## 72. ROBERTS (M.) et FALKOW (S.)

Conjugal transfert of R. plasmids in Neisseria gonorrhoeae.  
Nature : London, 1977, (266), 630 - 631.

## 73. RIOU (J.Y.), COLLATZ (E.) et COURVALIN (F.).

A propos de l'apparition en France de souches de gonocoques productrices de beta lactamase.  
Med. et Mal. Inf., 1979, 9, (5), 313 - 317.

## 74. RIOU (J.Y.) et VEDROS (N.A.)

Structure antigéniques de Neisseria gonorrhoeae. Aspects fondamentaux et applications pratiques.  
Bull. Inst. Pasteur., 1977, (75), 231 - 268.

## 75. SARRAT (H.), RIDET (J.) et DEUBEL (V.)

Résultats d'une enquête étiologique sur les infections génitales féminines en zone rurale sénégalaise.  
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Langue Fse., 1974, 19, (1), 76 - 79.

76. SARRAT (H.) et coll.  
Infections génitales féminines à Dakar (Préliminaire).  
Bull. Soc. Med. Af. Noire., 1974, 21, (3).
77. SCIBALE (J.D.)  
Observations on the culture diagnosis of gonorrhoeae in women  
JAMA, 1969, (210), 312.
78. SIBOULET (A.)  
Chronique des métrites infectieuses. Une plaquette. Concours  
méd. 1971.
79. SIBOULET (A.)  
Infections à gonocoques. Gonococcies.  
E.M.C. Mal. inf., 1955, (7) I - 12.
80. SIBOULET (A.)  
Infections urogénitales microbiennes gonococciques ou non  
Résultats du traitement par le sulfaméthoxazole - Trimétho-  
prine.  
La revue de méd. clin. 12ème année 1971, (23), 1 497 - 1 502.
81. SIBOULET (A.)  
Gonococcal infections of the urogenital apparatus clinical  
therapeutic and epidemiological study. 1961 - 1970.  
WEO/VDT/72 - 377.
82. SIBOULET (A.) et ATALAN (F.)  
Aspects épidémiologiques actuels de la gonococcies.  
Institut Alfred Fournier, 35 Bd. St. Jacques. 750.14 Paris.
83. SIELTZER (M.P.), CURRAN (J.W.), BROWN (S.T.) and PASS (J.)  
Accuracy of presumptive criteria for culture diagnosis of  
Neisseria gonorrhoeae in low prevalence population of women  
J. clin. Microb. May., 1980, 7 (5), 485 - 487.
84. SPARLING (P.S.)  
J. Bacteriol., 1966, (92), 1 364.
85. SWANSON (J.), KRAUS (S.J.) and GOTSCHLECH (E.C.)  
J. exp. med., 1971, (134), 886.
86. SWANSON (J.)  
J. exp. Med., 1973, 137, 571.
87. TARDIEU (J.C.), WURTZ (A.), NOLET (B.)  
Etiologie de l'urétrite masculine et dépistage des porteurs  
de germes. Expérience de 3 ans de collaboration entre un  
dispensaire anti-vénérien et le laboratoire de bactériologie.
88. TEBBUTT (G.M.), VEALE (D.R.) et SMITH (H.)  
Proc. Soc. Gen. Microb. 1975.
89. THATCHER (R.N.), Mc. CRANEY (W.T.), KELLOGG (D.S.), WHALEY (W.H.)  
Asymptomatic gonorrhoea, JAMA 1958, (210), 315 - 317.
90. THIAM (D.)  
Les maladies sexuellement transmises au Sénégal. Problème de  
Santé Publique.  
Thèse Méd. Dakar 1975, (9).
91. THOMAS (D.N.), HILL (J.C.) and TYERYAR (S.J.)  
Infect. Immun. 1973, (8), 98.
92. TOURE (I.M.), CISSE (B.) et KEITA (S.)  
Contribution à l'étude épidémiologique des infections urogé-  
nitales bactériennes à Bamako et Banlieue.  
Afr. Med., 1977, 16, (157), 381 - 384.
93. TOURE (I.M.) et KEITA (S.)  
Sensibilité aux antibiotiques et sulfamides des souches de  
gonocoques isolées à Bamako.  
Afr. Med., 1975, 14, (129), 359 - 360.

94. UROMA (E.)  
Actadem. venerol., 1943. suppl.9.
95. VANDEKERKOVE (I.)  
Le gonocoque en 1977.  
Mal.inf. 1977, 99, (40), 6 037 - 6 041.
96. VISSIAN (L.) et CHAMBON (J.)  
Enquête sur le portage asymptomatique des gonocoques chez la femme.
97. WARD (M.E.) et WATT (P.J.)  
J.inf.Dis 1972, (126), 604.
98. WARD (M.E.) et ROBERTSON (J.N.)  
Proc.soc. Gen. Microb. 1976, (3), 94.
99. WARD (M.E.) WATT (P.J.) et ROBERTSON (J.N.)  
J. Inf. Dis. 1974, (29), 650.
100. WIDY - WIRSKI (R.), D'COSTA (J.)  
Les maladies transmises par voie sexuelle (M.T.S.)  
O.M.S. Service des M.T.S.
101. WILLCOX (R.R.)  
Maladies vénériennes.  
Med. digest.Fevr. Mars 1976, (3), 20 - 27
102. WILLCOX (R.R.)  
Perspectives in venereology.  
Abstracts on hygiene, Oct. 1968, 43, (10).