

NEISSERIA GONORRHOEA A PIKINE (SENEGAL): SURVEILLANCE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

par

L. VAN DE VELDEN¹, E. VAN DYCK², I. DE SCHAMPHELEIRE¹, Y. DANKARATOU³
& P. PIOT²

¹Projet Pikine, Coopération Médicale Belge, Dakar, Sénégal, ²Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique, ³Centre de Santé de Pikine, Ministère de la Santé Publique, Dakar, Sénégal

Résumé — Sur 96 souches de *Neisseria gonorrhoeae*, isolées en 1987-1988 à Pikine, Sénégal, la sensibilité aux antibiotiques a été étudiée. Vingt-quatre pourcent des souches sont productrices de β -lactamase (NGPP). Parmi les souches β -lactamase négatives 27 % montrent une sensibilité diminuée pour la pénicilline (CMI 0,125 - 0,25 mg/l) et 3 % sont résistantes (CMI \geq 0,5 mg/l). Dix-sept pourcent des souches ont une sensibilité diminuée pour le thiamphénicol (CMI 1 - 4 mg/l) et 7 % montrent une résistance modérée à la tétracycline (CMI 2 - 4 mg/l). Toutes les souches sont sensibles à la spectinomycine et sensibles à moyennement sensibles à la kanamycine. Lors d'une étude précédente, effectuée en 1981, aucune résistance chromosomique à la tétracycline n'avait été observée et seulement 4 % des souches étaient productrices de β -lactamase. Ces résultats suggèrent une diminution de la sensibilité des gonocoques aux antibiotiques à Pikine. La spectinomycine peut être utilisée comme antibiotique de choix et le thiamphénicol reste une alternative thérapeutique valable pour traiter la gonococcie à Pikine, Sénégal.

KEYWORDS: *Neisseria gonorrhoeae*; Antimicrobial Sensitivity; Pikine; Senegal

Introduction

Pikine est une ville satellite de Dakar, dont la population, qui s'accroît à un taux annuel de l'ordre de 7 %, est actuellement estimée à 800.000 habitants. Elle compte 26 postes de santé, tenus par des infirmiers. Ces postes de santé constituent le premier niveau de contact du système sanitaire. Le recours se situe dans deux centres de santé, où travaillent des médecins, qui ont un laboratoire à leur disposition.

Dans une étude récente, menée à Pikine, la prévalence des infections à *Neisseria gonorrhoeae* a été évaluée à 1,5 % parmi les femmes enceintes et à 4,4 % chez les consultantes de gynécologie (3). En 1981 seulement 4 % des souches de *N. gonorrhoeae* isolées à Pikine, étaient productrices de β -lactamase (NGPP) (10).

Au Sénégal, comme partout ailleurs en Afrique, le pourcentage de NGPP a depuis lors fortement augmenté. Ceci a eu comme conséquence le remplacement progressif de la pénicilline par d'autres antibiotiques plus chers tels que la spectinomycine, la kanamycine, le thiamphénicol et les tétracyclines.

Dans le traitement de la gonococcie il existe une bonne corrélation entre la sensibilité aux antibiotiques, déterminée *in vitro*, et les résultats thérapeutiques (7).

La détermination périodique de la sensibilité aux antibiotiques sur un nombre suffisant de souches non sélectionnées permet à la fois d'évaluer les stratégies thérapeutiques en vigueur et de formuler, si nécessaire, de nouvelles recommandations pour le traitement de la gonococcie. Les résultats de la sensibilité aux 5 antibiotiques des souches de *N. gonorrhoeae* isolées en 1987-1988 à Pikine sont présentés ci-dessous.

Matériel et méthodes

Les 96 souches examinées ont été recueillies de manière consécutive de mai 1987 à février 1988. Elles ont été isolées à partir des consultations des deux centres de santé, chez 3 femmes enceintes, 27 consultant et 66 hommes ayant une uréthrite. Il n'existait pas de relation sexuelle entre les sujets examinés.

La production de β -lactamase a été recherchée à l'aide d'une céphalosporine chromogène (nitrocéfin Oxoid).

Les souches isolées ont été conservées dans du lait écrémé stérile à -20°C et envoyées sur carboglace à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, où leur identification a été confirmée.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées par une méthode de dilution en gélose composée de GC médium base (Difco) enrichie d'Isovitalex à 1% (BBL) et d'hémoglobine à 1% (Difco). L'inoculum final était de 10^4 unités formant des colonies. Les milieux inoculés à l'aide d'un réplicateur de Steers ont été incubés à 36°C en 5% de CO_2 pendant 20 heures.

La CMI a été définie comme la concentration d'antibiotique, inhibant toute croissance du germe ou ne permettant qu'à deux colonies de se développer.

Cinq antibiotiques ont été testés : la pénicilline, la tétracycline, la kanamycine et le thiamphénicol, fournis par le laboratoire des standards et de pharmacopée, Ministère de la Santé Publique, Bruxelles, Belgique, et la spectinomycine, fournis par la firme Upjohn, Puurs, Belgique.

Résultats

La distribution des CMI pour chacun des antibiotiques testés est présentée dans le tableau 1. Pour la pénicilline, les 23 souches productrices de β -lactamase montrent une CMI de ≥ 16 mg/l. Parmi les souches β -lactamase négatives, une résistance chromosomique pour la pénicilline est trouvée chez 3 souches (CMI $\geq 0,5$ mg/l).

Une résistance chromosomique pour la tétracycline et pour le thiamphénicol est trouvée chez respectivement 7 et 2 souches (CMI 2 à 4 mg/l). Bien que toutes les souches restent sensibles à la kanamycine, 90% montrent une CMI de 16 à 32 mg/l). Toutes les souches restent sensibles à la spectinomycine.

La sensibilité des 96 souches isolées en 1987-1988 a été comparée à celle de 50 souches isolées en 1981. Le tableau 2 montre pour les deux périodes les CMI 50 et CMI 90 ainsi que l'étendue de la distribution des CMI pour les cinq antibiotiques testés.

TABLEAU 1
Distribution des valeurs CMI (mg/l) de 96 souches
de *Neisseria gonorrhoeae*, isolées à Pikine en 1987-1988

Antibiotique	Nombre de souches										
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32
Pénicilline	45	5	17	3	1	1	—	1	—	23*	—
Tétracycline	—	—	1	23	19	46	5	2	—	—	—
Thiamphénicol	—	—	10	64	6	14	1	1	—	—	—
Kanamycine	—	—	—	—	—	—	1	1	7	35	52
Spectinomycine	—	—	—	—	—	—	—	—	3	40	53

* NGPP: valeurs CMI ≥ 16 mg/l.

TABLEAU 2
Concentrations minimales inhibitrices CMI₅₀ et CMI₉₀ (mg/l) des souches
de *Neisseria gonorrhoeae*, isolées en 1981 (n = 50) et en 1987-1988 (n = 96)

Antibiotique		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Etendue CMI
Pénicilline*	1981	≤ 0.03	0.12	≤ 0.03-0.5
	1988	≤ 0.03	0.12	≤ 0.03-4.0
Tétracycline	1981	0.12	0.5	0.12-1.0
	1988	1.0	1.0	0.12-4.0
Thiamphénicol	1981	0.25	1.0	0.12-1.0
	1988	0.25	1.0	0.12-4.0
Kanamycine	1981	16	16	4.0-32
	1988	32	32	2.0-32
Spectinomycine	1981	16	16	4.0-16
	1988	32	32	8.0-32

* Seulement les souches β-lactamase négatives (1981: n = 48; 1987-88: n = 73).

Discussion

En 1981, seulement 2 souches (4 %) NGPP ont été isolées. Actuellement 24 % des souches sont productrices de β-lactamase.

Respectivement 87 % et 68 % des souches β-lactamase négatives étaient sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,06 mg/l) en 1981 et en 1987-88. En 1981 la CMI la plus élevée pour la pénicilline était de 0,5 mg/l (1 souche). En 1987-88 une souche avec une CMI de 4 mg/l a été trouvée. Toutes les souches restent sensibles à la spectinomycine et sensibles à moyennement sensibles à la kanamycine.

La proportion de souches ayant une sensibilité diminuée au thiamphénicol (CMI ≥ 1 mg/l) n'a pas changé: 14 % en 1981 et 17 % en 1987-88. Mais en 1987-88 une souche avec une CMI de 4 mg/l a été trouvée, tandis qu'en 1981 la CMI la plus élevée était de 1 mg/l.

En 1981 aucune souche résistante à la tétracycline n'avait été isolée. Maintenant 7 % des souches ont des CMI de 2 à 4 mg/l.

Dans certains pays africains plus de 50 % des souches de *N. gonorrhoeae* sont maintenant productrices de β-lactamase (6, 11). La prévalence de 24 %

de NGPP à Pikine est comparable à celle trouvée au Gabon (8). Parmi les souches β -lactamase négatives, plus de 60 % restent sensibles à la pénicilline. Toutefois au vu de ces résultats la pénicilline n'a plus à Pikine sa place dans le traitement de la gonococcie.

Pour éviter les problèmes d'abandon de traitement, rencontrés lors de cures prolongées, il est important de choisir comme alternative thérapeutique un autre traitement minute; ce qui écarte le cotrimoxazole du traitement de la gonococcie.

Les tétracyclines, qui présentent le même inconvénient, restent utilisées dans le traitement des urétrites et cervicites, non seulement à cause de leur coût modéré, mais surtout parce qu'elles sont très actives contre *Chlamydia trachomatis*. Cette option est le plus souvent suivie lorsqu'un diagnostic de laboratoire ne peut être réalisé. Si en 1981 à Pikine toutes les souches de *N. gonorrhoeae* étaient encore sensibles à la tétracycline, actuellement une résistance chromosomique (MIC 2 - 4 mg/l) a été trouvée dans 7 % des souches. Dans certains pays africains la résistance à la tétracycline a rapidement augmenté pour atteindre actuellement des taux de plus de 50 % (1, 11). Au Sénégal aussi on peut s'attendre à un développement progressif de la résistance à la tétracycline. Par ailleurs une nouvelle forme de résistance, liée à la présence d'un plasmide de 25.2 Md porteur du déterminant streptococcique tet-M, a été décrit pour la première fois aux Etats-Unis en 1985 (2, 4), elle était présente dans 10% des souches de gonocoques à Kinshasa en 1988 (11). Il est à craindre que ce plasmide ne se répande rapidement à travers le continent africain de même que les plasmides codant pour la production de β -lactamase.

Dans le cadre des traitements minute la spectinomycine (2 g I.M.), le thiamphénicol (2,5 g P.O.) et la kanamycine (2 g I.M.) sont à considérer. La spectinomycine reste un traitement très efficace de la gonococcie, aucune résistance n'ayant été constatée au Sénégal. Le prix de ce médicament est malheureusement assez élevé.

En ce qui concerne la kanamycine, plus de la moitié des souches de 1987-88 ont montré une sensibilité diminuée (CMI: 32 mg/l). Par analogie avec les résultats trouvés dans d'autres pays, le taux d'échecs thérapeutiques se situera aux alentours de 25 % (7, 9).

Le thiamphénicol, médicament à coût modéré, peut être administré par voie orale; 17 % des souches de cette étude montraient une sensibilité diminuée pour cet antibiotique (CMI \geq 1 mg/l), mais seulement 2 souches avaient une CMI de \geq 2 mg/l. Les échecs thérapeutiques étant fortement associés à des CMI \geq 2 mg/l (5), le thiamphénicol est une alternative thérapeutique valable pour les gonococcies non compliquées au cas où la spectinomycine ne serait pas disponible.

Dans les dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, la ciprofloxacine ou autres fluoroquinolones en dose orale unique (250 ou 500 mg) est recommandée comme un des traitements de premier choix de la gonococcie à cause de son efficacité thérapeutique élevée et son coût relativement faible (12). Jusqu'à présent aucune résistance de *N. gonorrhoeae* à la ciprofloxacine n'a été signalée. Pourtant, comme pour les autres antibiotiques, une surveillance locale de la sensibilité reste nécessaire.

***Neisseria gonorrhoea* in Pikine (Senegal): surveillance of antimicrobial sensitivity.**

Summary. — The antimicrobial sensitivity of 96 strains of *Neisseria gonorrhoeae*, isolated in 1987-88 in Pikine, Senegal was determined. Twenty four percent of isolates produced β -lactamase (PPNG). Among the β -lactamase negative strains, 27 % showed a decreased sensitivity to penicillin (MIC 0.125 - 0.25 mg/l) and 3% were resistant (MIC \geq 0.5 mg/l). Seventeen percent of isolates showed a decreased sensitivity to thiamfenicol (MIC 1-4 mg/l) and 7% were moderately resistant to tetracycline (MIC 2-4 mg/l). All isolates were sensitive to spectinomycin and sensitive to moderately sensitive to kanamycin. During an earlier survey performed in 1981, chromosomal resistance to tetracycline was not seen and only 4 % of strains were β -lactamase positive. These results suggest a decreasing antimicrobial sensitivity of *N. gonorrhoeae* in Pikine. Spectinomycin can be used as a first choice antimicrobial and thiamphenicol may be recommended as a valuable alternative treatment of gonorrhoea in Pikine, Senegal.

***Neisseria gonorrhoea* in Pikine (Senegal): onderzoek van de antimicrobiële gevoeligheid.**

Samenvatting. — Antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen werden uitgevoerd op 96 stammen van *Neisseria gonorrhoeae* geïsoleerd in 1987-88 in Pikine, Senegal. Vierentwintig procent produceerden β -lactamase (PPNG). Van de β -lactamase negatieve isolaten toonden 27 % een verminderde gevoeligheid voor penicilline (MIC 0.125 - 0.25 mg/l) en 3% waren resistent (MIC \geq 0.5 mg/l). Zeventien procent van de isolaten waren matig gevoelig voor thiamfenicol (MIC 1-4 mg/l) en 7 % vertoonden en verhoogde resistentie voor tetracycline (MIC 2-4 mg/l). Alle isolaten waren gevoelig voor spectinomycine en gevoelig tot matig gevoelig voor kanamycine. Tijdens een vorige studie uitgevoerd in 1981 werd geen chromosomale resistentie voor tetracycline gezien en slechts 4 % van de isolaten produceerden β -lactamase. Deze resultaten wijzen op een verhoogde antimicrobiële resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in Pikine. Spectinomycine kan worden gebruikt als eerste keuze antibioticum en thiamphenicol blijft een bruikbaar alternatief voor de behandeling van gonorrhoe in Pikine, Senegal.

Reçu pour publication le 28 février 1990.

REFERENCES

1. Bogaerts J, Vandepitte J, Van Dyck E, Van Hoof R, Dekegel M, Piot P: *In vitro* antimicrobial sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* from Rwanda. *Genitourinary Medicine*, 1986; **62**: 217-220.
2. Centers for Disease Control: Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae* - Georgia, Pennsylvania, New Hampshire. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1985; **34**: 563-564, 569-570.
3. De Schampheleire I, Van de Velden L, Van Dyck E, Guindo S, Quint W, Fransen L: Maladies sexuellement transmissibles chez la femme à Pikine (Sénégal). *Sous presse*.
4. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC: High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tet M determinant. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1986; **30**: 664-670.
5. Nsanze H, D'Costa L, Owili D, Ilako F, Achola N, Piot P: Treatment of gonorrhoea with single dose thiamphenicol in Kenya. *Sexually Transmitted Diseases*, 1984; **11** (Suppl 1): 376-378.
6. Osoba A, Johnston N, Ogunbanjo B, Ockei J: Plasmid profile of *Neisseria gonorrhoeae* in Nigeria and efficacy of spectinomycin in treating gonorrhoea. *Genitourinary Medicine*, 1987; **63**: 1-5.
7. Panikabutra K, Ariyarat C, Chitwakoru A, Warnisson T, Saensonoh C: Sensitivity to penicillin, thiamphenicol, kanamycin, cefoxitin and spectinomycin of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok. Relation to the results of treatment. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1982; **65**: 316-324.
8. Peeters M, Frost E, Collet M, Ossari S, Yvert F, Ivanoff B: Changing antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Franceville, Gabon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987; **31**: 1288-1290.
9. Rajan V.: The treatment of gonorrhoea - beta lactamase producers. *Annales of the Academy of Medicine Singapore*, 1983; **12**: 103-108.
10. Van de Velden L, De Schampheleire I, Van Dyck E, Piot P: La sensibilité aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* à Pikine, Sénégal. *Médecine d'Afrique Noire*, 1983; **30**: 227-230.
11. Van Dyck E, Rossau R, Edidi B, De Deken B, Behets F, Laga M, Piot P: Antimicrobial sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* in Zaïre: high level plasmid-mediated tetracycline resistance in Africa. Abstracts of International Society for STD research, 8th Meeting Copenhagen Denmark 1988; abstract n° 65.
12. World Health Organization: STD treatment strategies. WHO/VDT/89.447.