

L'ASSOCIATION AMPICILLINE-SULBACTAM, UNE ALTERNATIVE INTERESSANTE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS GONOCOCCIQUES NON COMPLIQUEES.

MIALHES P.* HINGSTMAN F.** LOUIS F.J.*** ET COT M.*

RESUME :

Devant l'importance des résistances des gonocoques aux pénicillines et au tétracyclines au Cameroun, il est nécessaire de proposer de nouvelles thérapeutiques anti-infectieuses.

L'association ampicilline - sulbactam a été testée chez 15 sujets (6 femmes, 9 hommes) dans les gonocoques récentes non compliquées (urétrite, cervicite). Ce traitement minuté par voie intramusculaire était administré après confirmation du diagnostic d'infection gonococcique par un examen bactériologique direct coloré par la méthode de Gram. Au 7ème jour, 14 patients sur 16 étaient guéris cliniquement et bactériologiquement (88%). La tolérance a été bonne, seuls 3 malades se sont plaints d'effets indésirables mineurs transitoires (troubles digestifs, éruption cutanée).

L'association ampicilline - sulbactam constitue une alternative simple et adaptée au traitement des infections gonococciques récentes non compliquées de l'adulte.

INTRODUCTION:

Les maladies sexuellement transmissibles (MST) sont un problème de santé publique en Afrique(1, 4, 9). Parmi celles-ci, les infections génitales à *Neisseria gonorrhoeae* occupent une place importante puisqu'on estime à 3% (2) le taux d'incidence annuel des gonocoques en Afrique noire.

L'apparition depuis 1976, de souches de gonocoques sécréteurs de bêta-lactamases plasmidiques (NGPP), résistants aux pénicillines, a accentué considérablement ce problème. Au Cameroun à Yaoundé, le taux de NGPP était de 44% en 1989 (3).

Cette situation nécessite la mise au point de nouvelles stratégies antibiotiques. Récemment, l'utilisation d'inhibiteurs des bêta-lactamases a permis de restaurer l'activité des pénicillines vis à vis des NGPP.

Actuellement, trois inhibiteurs des bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) sont utilisés en clinique. Ils agissent de façon compétitive ; ils se

fixent d'abord au niveau du site de l'enzyme, puis l'inactivent de manière définitive et restaurent ainsi l'activité antibactérienne des bêta-lactamines auxquelles ils sont liés.(5). Leur affinité pour les bêta-lactamases est plus grande que celles des bêta-lactamines ce qui favorise leur action (6).

L'association ampicilline - sulbactam (=Unasyn®) et probénécide (Unaject®, Pfizer) est l'objet de cette étude en traitement des gonocoques non compliqués de l'homme et de la femme. Le probénécide en diminuant l'excrétion rénale de l'antibiotique, augmente sa concentration plasmatique et son efficacité.

MATERIEL ET METHODES

L'étude s'est déroulée au Cameroun de mars à novembre 91 à l'hôpital Enongal d'Ebolowa (160 km au sud de Yaoundé) et à l'OCEAC à Yaoundé.

Les critères d'inclusion étaient la consultation pour infection génitale basse récente à gonocoques (urétrite, cervicite) en l'absence de fièvre et de complications (prostatite, épидидymite et salpingite) et en l'absence d'un traitement antibiotique antérieur.

Le diagnostic d'infection à *Neisseria gonorrhoeae* a reposé, après prélèvement à l'écouvillon stérile au niveau urétral chez l'homme et au niveau cervical et/ou urétral chez la femme, sur la mise en évidence d'une association de nombreux polynucléaires altérés et de diplocoques Gram négatif intra et extra-leucocytaires. La présence isolée de diplocoques extra-leucocytaires n'a pas été considérée comme suffisante pour affirmer le diagnostic (7)

Le traitement consistait en une injection unique de l'association ampicilline/sulbactam (Unasyn 1,5g) en intra-musculaire et en la prise de 2 comprimés de probénécide le même jour. Les sujets traités ont été revus 7 à 14 jours plus tard pour évaluation clinique et bactériologique (frottis coloré par la méthode de Gram)

Les critères de guérison retenus ont été la disparition des symptômes (brûlures, écoulement) et la disparition des diplocoques Gram négatif intra ou extracellulaires sur le frottis de contrôle.

* Antenne ORSTOM auprès de l'OCEAC - B.P. 288, Yaoundé, Cameroun.

** Hôpital Enongal d'Ebolowa, Cameroun.

*** Service des Laboratoires de l'OCEAC - B.P. 288, Yaoundé, Cameroun.

RESULTATS:

Au total 21 sujets ont été inclus dont 5 ne sont pas revenus pour la visite de contrôle. Les 16 sujets correctement suivis se répartissent en 6 femmes et 10 hommes âgés de 20 à 43 ans avec une moyenne de 32 ans pour les hommes et de 28 ans pour les femmes (Tableau 1).

Tableau 1: efficacité et tolérance de l'association ampicilline-sulbactam.

Age	Sexe	Efficacité	Effets secondaires
31	M	échec	éruption cutanée
39	M	guérison	troubles digestifs
34	M	guérison	0
22	M	guérison	0
26	M	guérison	0
29	M	guérison	0
40	M	guérison	0
43	M	guérison	0
30	M	guérison	0
27	M	guérison	troubles digestifs
35	F	guérison	0
24	F	guérison	0
32	F	échec	0
20	F	guérison	0
22	F	guérison	0
39	F	guérison	0

lements, nous retrouvons 14 guérisons cliniques et bactériologiques et 2 échecs :

Chez un homme il y a eu une amélioration franche initiale après 2 jours avec disparition de l'écoulement urétral puis reprise au 5ème jour d'un écoulement purulent matinal. L'examen direct de contrôle montrait de nombreux leucocytes altérés sans diplocoque Gram négatif intra ou extracellulaire. A l'interrogatoire nous n'avons pas retrouvé d'éléments en faveur d'une recontamination entre les deux visites. Pour ce cas nous pouvons évoquer 3 mécanismes : une résistance au traitement, une complication, notamment une prostatite, nécessitant un traitement plus prolongé une urétrite mixte (gonococcique et non gonococcique) notamment une association *Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis*. Il n'a pas été possible au niveau du laboratoire de poser un diagnostic différentiel.

Le deuxième échec est une femme chez qui nous avons trouvé la persistance de diplocoque extracellulaires à l'examen bactériologique de contrôle. Ce résultat évoque une résistance de type chromosomique au traitement (2,14).

Au total, 14 patients sur 16 ont été guéris (soit 88%) après un traitement minute par l'association ampicilline/sulbactam et probénécide. (Unaject®). L'utilisation d'une forme injectable à dose unique facilite son emploi, l'injection est indolore grâce à l'emploi de lidocaïne comme solvant.

Chez les sujets guéris les délais de disparition des symptômes (brûlures, écoulement urétral) sont en moyenne de 3 jours (valeurs extrêmes: 1 à 5). Le traitement a été bien toléré chez 13 des 16 patients (Tab 1).

Les effets secondaires constatés sont : 2 cas de troubles digestifs à type de douleurs abdominales et diarrhée et un cas d'éruption maculopapuleuse de type allergique, tous les trois d'évolution spontanément favorable.

DISCUSSION:

Les schémas thérapeutiques vis à vis des infections gonococciques aiguës et non compliquées doivent être simples et facilement applicables à l'ensemble de la population exposée. Ces traitements doivent être accessibles à tous, disponibles dans les centres de soins périphériques (dispensaires...) pour éviter une automédication souvent inadaptée qui favorise l'apparition des résistances. En Afrique tout particulièrement, l'absence de suivi, habituelle chez les malades atteints de MST, nécessite de disposer de médicaments administrables et efficaces en dose unique

Au Cameroun, la présence des souches NGPP empêche d'utiliser le traitement classique par pénicilline (14). Une étude récente faite en novembre 91 à Yaoundé par l'OCEAC retrouve sur 19 souches de gonocoques provenant d'urétrite masculine, 58% (11, 19) de souches productrices de pénicillinase (Trébuq, communication personnelle).

De même les résistances des gonocoques aux tétracyclines, de type chromosomique et plasmidique, atteignent ensemble presque 50% dans le laboratoire de bactériologie du Centre Pasteur du Cameroun (CPC) à Yaoundé, ce qui fait rejeter ces molécules en traitement de première intention (8).

Les associations d'antibiotiques avec un inhibiteur des bêta-lactamases sont alors intéressantes. Deux médicaments sont disponibles dans le traitement des gonocoques: l'association *acide clavulanique-amoxicilline* (Augmentin®) par voie orale et l'association *sulbactam-ampicilline* (Unasyn®) par voie injectable. Le *sulbactam* et l'*acide clavulanique* ont une activité antibactérienne propre contre les *Neisseria* mais surtout restaurent l'action des pénicillines sur les souches de gonocoques

productrices de pénicillinases. La combinaison *ampicilline-sulbactam* est bactéricide et synergique (5).

Notre étude, bien que l'effectif retenu soit faible, montre l'intérêt de telles associations. La forme injectable proposée en dose unique rend ce traitement très facile d'emploi et adapté à une rupture précoce de la chaîne épidémiologique. L'intérêt de ce travail réside également dans le fait que cette association n'avait jamais été testée au Cameroun.

La tolérance est bonne, ce traitement peut également éradiquer une syphilis en incubation mais par précaution comme pour tout médicament nouveau, il n'est pas indiqué pendant la grossesse (10).

L'inclusion des patients a reposé sur des critères bactériologiques simples, comme l'examen direct du frottis après coloration de Gram, plus adaptés aux conditions locales, plutôt que la culture des souches et leur antibiogramme. Ces techniques coûteuses sont réalisées en pratique seulement par quelques laboratoires spécialisés. De plus, l'examen direct est une technique très sensible en cas d'urétrite masculine symptomatique à gonocoques puisqu'on retrouve le germe dans plus de 95% des cas lorsque la culture est positive (10, 12). Pour les cervicites, la sensibilité de cet examen est seulement de 60%, majorée de 5% si un prélèvement urétral est associé (7, 11).

Ainsi ce type d'étude peut facilement être reconduit et généralisé dans des centres de soins munis d'un équipement bactériologique simple.

En ce qui concerne la sensibilité *in vitro* aux antibiotiques des gonocoques isolés au Cameroun, l'enquête de l'OCEAC n'a pas montré de résistance à l'association *sulbactam-ampicilline* sur 17 souches testées. En 1989, sur 578 souches isolées de *Neisseria gonorrhoeae* par le Centre Pasteur du Cameroun, il y avait moins de 10% de souches résistantes à l'association *amoxicilline - acide clavulanique*. (3).

D'autres antibiotiques gardent une bonne activité sur les gonocoques. La *spectinomycine* (Trobicine®) reste un traitement efficace avec moins de 5% de résistances que les souches soient productrices ou non de pénicillinase (3). En traitement minute et de première intention cet antibiotique est donc très utile, sauf chez la femme enceinte où il est contre-indiqué.

De même une céphalosporine de 3^{ème} génération à demi-vie longue, comme la *céftriaxone* (Rocéphine®), permettant une injection intra-musculaire unique est également proposée dans les infections génitales basses à gonocoques à la dose de 250mg. Aucune résistance des gonocoques n'a été décrite actuellement vis à vis

de cet antibiotique (13).

D'autres traitements sont également proposés dans les infections gonococques non compliquées: le *chloramphénicol*, mais des souches moins sensibles voire résistantes sont désormais décrites (3); la *kanamycine*, en fait peu utilisée en raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité des aminosides et de l'apparition de résistance; les macrolides et les synergistines gardent aussi une bonne activité sur toutes les souches de gonocoques au Cameroun (3) mais ne sont pas utilisables en traitement minute.

Récemment d'autres médicaments ont été étudiés dans les urétrites gonococques: *cefixime* (Oroken®), *norfloxacine* (Noroxine®), *péfloxacine* (Péflacine®). Toutes ces molécules semblent très efficaces en traitement monodose ou "minute" et par voie orale. Mais seule la péfloxacine a une présentation monodose adaptée à ce type d'infection. (15,17,18).

Au total, en ce qui concerne l'Afrique et le Cameroun en particulier, de nouveaux schémas thérapeutiques doivent être définis et proposés en cas d'urétrite ou de cervicite non compliquée.

Il faut favoriser les traitements simples, en une seule prise, efficaces, bien tolérés et si possible peu onéreux. Le diagnostic devra être confirmé le plus souvent possible par un examen direct coloré au Gram sans retarder le traitement et sans oublier de traiter le (ou les) partenaire(s) sexuel(s) même asymptomatique(s).

En Afrique, le coût du traitement est un facteur important à prendre en considération: la *spectinomycine* (Trobicine®) est le médicament le plus avantageux (2355fcfa=47,10FF); la *céftriaxone* (Rocéphine®) a un prix intermédiaire de 2600fcfa=52FF; la *péfloxacine* (Péflacine monodose®) coûte 4040fcfa=80,80FF; l'association *ampicilline-sulbactam* (UNAJECT®) coûte plus cher (4730fcfa=94,60FF). Au Cameroun, cela correspond au salaire de deux journées de travail pour le traitement le moins onéreux.

Bien que d'un coût élevé pour le Cameroun, l'association *ampicilline-sulbactam* est bien adaptée au traitement des infections non compliquées à gonocoques de l'homme et de la femme et doit figurer parmi les thérapeutiques de première intention proposées dans cette indication.

Nous remercions les laboratoires Pfizer (Yaoundé) pour la dotation initiale d'antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOEMAN J., MEHEUS A. et PIOT P., 1991.- L'épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles dans les pays en développement à l'ère du SIDA *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 71 : 81-113.
2. COULAUD J.P., 1991.- Résistance du gonocoque aux antibiotiques. Application pratiques. *Médecine d'Afrique Noire*, 38, (1) : 12-15.
3. GHIPPONI P. M., ABONG BWEMBA T. et FONKOUA M.C. - Surveillance des infections à *Chlamydia trachomatis* et des gonococcies. (Laboratoire National de référence et de recherche sur les maladies sexuellement transmissibles). *Rapport Annuel Centre Pasteur du Cameroun, Laboratoire de Bactériologie*, 88/89 : 90-96.
4. ABONG B.T., FONKOUA M.C., GUIBOURDENCHE M., RIOU J.Y., NDAYO W.N. et GARRIGUE G., 1991.- Analyse de 190 souches de *Neisseria gonorrhoeae* isolées à Yaoundé de 1984 à 1987 : auxotypes, contenus plasmodiques, sensibilité aux antibiotiques. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 84 : 136-144.
5. BEYTOUT J., LAURICHESSE H. et CHANAL C., 1991.- Les inhibiteurs de Bêta-lactamases. Mécanismes d'action, spectre d'activité, applications. *Infectiologie du praticien*. 2/3 : 40-45.
6. VANDEKERCKHOVE C., 1991.- Le sulbactam. In : 17^{ème} Congrès International de chimiothérapie. *La Lettre de l'Infectiologue*, 19, 669-670.
7. CASIN I., 1987.- Rôle du laboratoire dans le diagnostic des cervicites d'origine bactérienne et virale. *Feuillets de Biologie*, XXVIII, (158) : 21-26.
8. GARRIGUE G., ABONG BWEMBA T. et FONKOUA M.C. - Surveillance des infections à *Chlamydia trachomatis* et des gonococcies. (Laboratoire de référence et de recherche sur les maladies sexuellement transmises). *Rapport Annuel Centre Pasteur du Cameroun, Laboratoire de Bactériologie*, 88/89 : 76-86.
9. DE SCHAMPHELEIRE I., VAN DE VELDEN L., VAN DYCK E., GUINDO S., QUINT W. et FRANSEN L., 1990.- Maladies sexuellement transmises dans la population féminine à Pikine, Sénégal. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 70 : 227-235.
10. PIBAROT M.-L., CHAMPETIER DE RIBES D. et CARBONC., 1987.- Conduite à tenir devant une urétrite masculine. *La Revue du Praticien*, 37, (15) : 841-849.
11. QUENTIN R., BODY G., FIGNON A. et LANSAC J., 1987.- Les infections vulvo-cervico-vaginales et leur traitement. *La Revue du Praticien*, 37, (3) 75-87.
12. CREMIEUX A.-C., 1987.- Infections à gonocoques. *La Revue du Praticien*, 37, (15) : 833-838.
13. BLAISOT B., MACKIE M., SEDNAOUI P., GOULET V. et CATALAN F., 1990.- Le gonocoque en France en 1989. *B.E.H.*, 52 : 223-225.
14. RIOU J.Y., 1988.- Antibiothérapie des infections gonococciques. *Le Concours Médical*, 110, (2) : 89-96.
15. ROUX R., DOSSO M. et HEROUIN P., 1991.- Traitement de l'urétrite aiguë non compliquée à Abidjan. *Médecine d'Afrique Noire*, 38, (6) : 459-461.
16. GUIBOURDENCHE M. et RIOU J.Y., 1987.- Résistances de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques : considérations théoriques. Applications pratiques. *Technique et Biologie*, 5 : 202-213.
17. KANGA J.M. et NDOYE I., 1991.- Traitement de la gonococcie féminine non compliquée, par administration orale unique de 800 mg de pefloxacin. *Médecine d'Afrique Noire*, 38, (10) : 703-706.
18. MEGRAN D.W., LEFEBVRE K., WILLETTS V. et BOWIE W.R., 1990.- Single-dose oral Cefixime versus Amoxicillin plus Probenecid for the treatment of uncomplicated gonorrhea in men. *Antimicrob. Agents Chemother*, 34 : 355-357.