

## **Infection à *Neisseria gonorrhoeae***

### **II. 1. Définition**

*N. gonorrhoeae*, couramment appelé le gonocoque, est une bactérie parasite exclusif de l'homme. Les souches possèdent des pili et certains antigènes protéiques de surface. L'espèce est responsable de la gonococcie qui est une maladie sexuellement transmissible (Pilet, 1979).

### **II. 2. Historique**

Le mot gonorrhée est d'origine grecque. Il est de Galien et signifie « écoulement de semences » (Hsieh *et al*, 2000).

Le mot blennorragie apparut dans les écrits de Swediaur en 1874.

Il s'agit d'une maladie infectieuse entraînant en général un écoulement génital purulent pouvant atteindre la région ano-rectale et le pharynx.

Longtemps Considérée comme une forme clinique de la syphilis, la gonococcie a été individualisée et séparée de la syphilis par Philippe Plicord en 1838.

Albert Neisser en 1879 a découvert très nettement le gonocoque dans le pus urétral et oculaire et a réussi la culture sur sang placentaire à 30-40°C.

En 1882 Leistikov et Loeffler réalisent la première culture sur sérum coagulé.

L'agent de la blennorragie est connu depuis l'antiquité puisque la première description a été faite en 2637 avant J.C. par l'empereur chinois Huang Ti.

### **II. 3. Classification.**

Règne :	VégétaL.
Sous-règne :	Bactéries.
Embranchement :	Protéobactéries.
Classe :	Bêta Protéobactéries.
Ordre :	Neisseriales.
Famille :	Neisseriaceae.
Genre :	<i>Neisseria</i> .
Espèce :	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> . (8)

### **II. 4. Caractères bactériologiques**

#### **II. 4. 1. Morphologie et génome**

Les gonocoques sont des diplocoques à Gram négatif dont chaque élément mesure de 0,6 à 0,8 micromètre de diamètre. Leur disposition en « grain de café » est caractéristique

(figure 4) (Barnes *et al*, 1984 cités Pomabia, 2007). Ils sont immobiles, non sporulés et aérobies stricts dans les produits pathologiques et en particulier le pus urétral. On les trouve souvent en amas plus ou moins important dans le cytoplasme des polynucléaires (figure 5). Leur génome est constitué d'ADN et d'ARN.

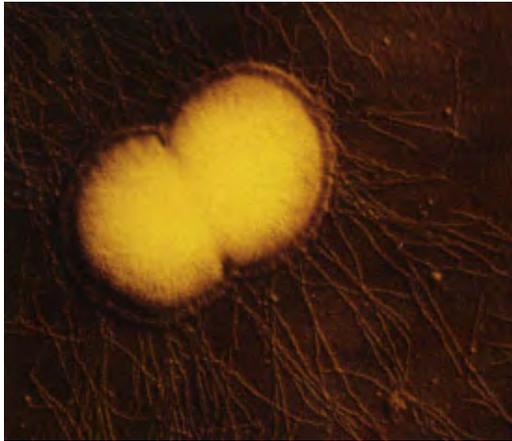


Figure 4 : Morphologie de *N. gonorrhoeae*.  
(9)



Figure 5 : *N. gonorrhoeae* dans une cellule polynucléaire (10)

#### II. 4. 2. Pathologie et cycle de développement (figure 6)

*N. gonorrhoeae* adhère uniquement aux microvillosités des cellules épithéliales non ciliées par l'intermédiaire des fimbriæ, des protéines Opa II et d'autres facteurs non spécifiques. Elle est entourée par les microvillosités qui la conduisent à la membrane basale. Libérée par exocytose, la bactérie pénètre dans les cellules muqueuses par un processus appelé parasitisme par endocytose. Durant l'endocytose la membrane des cellules muqueuses se rétracte et forme une vacuole contenant la bactérie. La bactérie se multiplie dans cette vacuole qui est transportée à la base des cellules où elle est libérée par exocytose dans les tissus subépithéliaux

Durant l'infection, les lipooligosaccharides et les peptidoglycanes sont libérés par autolyse des cellules. Ils vont de plus activer cette autolyse au moment où les lipopolysaccharides stimulent la production de facteurs de nécrose et de tumeurs qui causent des dommages cellulaires. Les lipopolysaccharides libèrent également des enzymes telles que des protéases et phospholipases qui seraient importants dans la pathogénèse. Les neutrophiles sont immédiatement attirés au site de l'infection pour donner une réplique à la bactérie. Mais pour des raisons inconnues, les gonocoques vont survivre dans les phagocytes jusqu'à ce que les neutrophiles meurent et libèrent les bactéries indigestes.

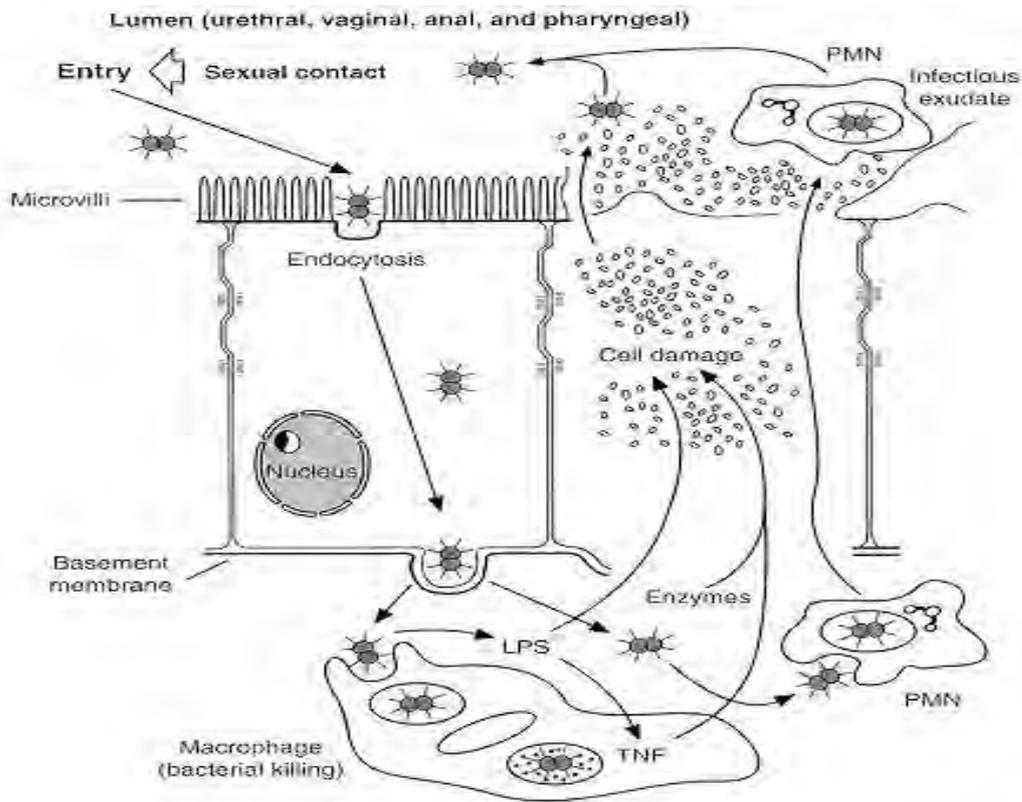


Figure 6 : Pathologie non compliquée et cycle de développement de *N. gonorrhoeae*.  
(11).

Légende :

Lumen (urethral, vaginal, anal and pharyngeal) = lumière urétrale, vaginale, anale ou pharyngeal.

Sexuel contact  $\Rightarrow$  Entry = contact sexuel  $\Rightarrow$  entrée.

Microvilli = microvillosités.

Endocytosis = endocytose.

Nucleus = noyau.

Basement membrane = membrane basale.

Macrophage (Bacterial killing) = Macrophage (Bactéries tueuses).

LPS = lipopolysaccharides.

TNF (tumor necrosis factor) = facteur de tumeur et de nécrose.

Cell damage = cellules endommagées.

PMN (polymorphonuclear) = polynucléaires polymorphes.

Infectious exudate = exudats infectieux.

### II. 4. 3. Caractères cultureux

La culture est difficile en raison des multiples exigences métaboliques. Le CO<sub>2</sub> est nécessaire à la croissance du gonocoque (8 à 10 %). La température optimale de croissance est de 36 à 37°C. Le gonocoque est sensible aux acides gras contenus dans la gélose d'où la nécessité d'ajouter de l'hémine, du sang ou de l'amidon pour prévenir cette toxicité. Il est aussi sensible aux métaux lourds. L'exigence en cystéine est caractéristique de l'espèce. Certaines souches sont exigeantes en glutamine, thiamine, ou thiamine pyrophosphate. Ces composés devront être ajoutés au milieu après stérilisation. Le fer est également indispensable. La croissance de *N. gonorrhoeae* est inhibée par certaines espèces (streptocoque hémolytique du groupe B, levures) aussi ajoute-t-on les antibiotiques dans le milieu de culture sélectif (Milieu VCF ou VCN) :

- Vancomycine qui inhibe les bacilles à Gram positif et les cocci à Gram positif.
- Colistine qui inhibe les bacilles à Gram négatif.
- Fungizone ou Nystatine qui inhibe levures.
- Parfois du Cotrimoxazole qui inhibe le proteus (prélèvement anaux).

Ces produits inhibent 2 à 5 % des souches de gonocoques mais permettent son isolement dans les prélèvements pluri microbiens (prélèvements vaginaux).

*Neisseria gonorrhoeae* présente après 18 à 24 heures d'incubation des colonies grisâtres à bord régulier de 0.5 à 1µm de diamètre (figure 7). Ces colonies continuent de s'accroître pendant 1 à 2 j ours. Le micro-organisme est fréquemment trouvé dans les polynucléaires polymorphes (neutrophiles) du pus urétral (figure 8).



Figure 7 : Souches de *N. gonorrhoeae* dans une culture pure (11).

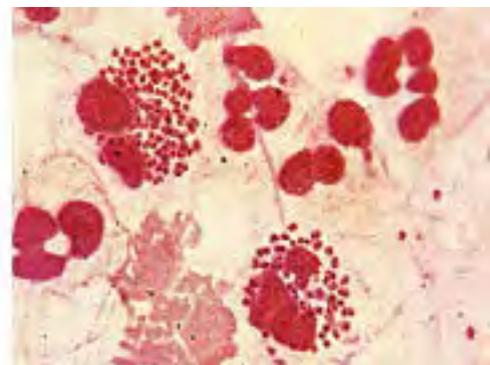


Figure 8: Souches de *N. gonorrhoeae* dans du pus de la gonorrhée.

#### II. 4. 4. Caractères biochimiques

*N. gonorrhoeae* possède une oxydase et une catalase comme toutes les *Neisseria*.

L'espèce peut métaboliser le glucose mais est sans action sur les milieux contenant les autres sucres étudiés (maltose, saccharose et le fructose).

Elle ne réduit pas les nitrates en nitrites.

#### II. 4. 5. Structure antigénique et facteurs de virulence

Les composants de la membrane de *N. gonorrhoeae* et leur rôle dans la virulence sont résumés dans le tableau 1

Tableaux 1 : Composants de la membrane de *N. gonorrhoeae* qui pourraient jouer un rôle dans la virulence (11)

Désignation	Emplacement	Contribution
PilE	Protéine majeure des fimbriae.	Initiation de l'adhésion aux cellules épithéliales.
P.II (Opa)	Protéine Opa.	Contribue à l'invasion.
P.I (Por)	Protéines perforantes de la membrane externe.	Préviendrait la formation du phagolysosome dans les neutrophiles et ou réduirait les brûlures.
LOS	Lipooligossacharide de la membrane externe	Provoque la réponse inflammatoire et déclenche la libération des TNF.
P.III (Rmp)	Protéine de la membrane externe.	Provoque l'inefficacité de la formation des anticorps. Ce qui bloque l'action bactéricide des anticorps contre P.I et les Lipooligossacharide
Tbp1 et Tbp2	Récepteurs membranaires externes de la transferrine	Acquisition du fer pour la croissance
Lbp	Récepteurs membranaires externes de la lactotransferrine	Acquisition du fer pour la croissance

## **II. 4. 6. Réponse immunitaire à *N. gonorrhoeae***

La gonococcie ne semble pas induire une immunité (Nauciel, 2000). *N. gonorrhoeae* présente une variabilité génétique par modification régulière de la structure de ses déterminants de virulence (pili, protéines PII...).

Lorsque l'hôte développe une réaction immunitaire vis-à-vis d'une protéine PII, le gonocoque élabore une nouvelle protéine PII jusque là inconnue du système immunitaire et cela peut se répéter plusieurs fois. Par ce mécanisme, les gonocoques peuvent persister dans les tissus en dépit de la mise en place d'une réponse immunitaire de l'hôte.

Cette variabilité génétique peut expliquer la chronicité des infections non traitées et l'absence de protection contre les réinfections. Elle permet aussi de comprendre les difficultés de la mise au point d'un vaccin. Les infections gonococciques disséminées sont liées à une déficience en certains composants du complément, en particulier C6, C7 et C8, qui entraîneraient une prédisposition aux infections à *N. gonorrhoeae*.

## **II. 5. Localisation et épidémiologie**

### **II. 5. 1. Localisation**

*N. gonorrhoeae* est un parasite strict de l'homme, hôte des muqueuses des voies génitales de l'homme et de la femme.

### **II. 5. 2. Epidémiologie.**

#### **II. 5. 2. 1. Transmission.**

*N. gonorrhoeae* est une bactérie très fragile. Elle résiste très peu dans le milieu extérieur. Sa transmission est strictement interhumaine et presque toujours vénérienne. La transmission par le linge est probablement à l'origine des cas de vulvo-vaginites des petites filles. Une transmission manuportée peut être la cause d'une ophtalmie. Chez le nouveau-né, l'infection est transmise à la délivrance.

#### **II. 5. 2. 2. Incidence et prévalence.**

Répandue dans le monde entier, l'infection à *N. gonorrhoeae* touche des sujets des deux sexes, de tous les âges et est fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes sexuellement actifs. L'incidence est à la hausse dans le monde, mais à la baisse en Amérique du Nord, au Canada.

En Afrique, le gonocoque reste très fréquent avec des prévalences atteignant 3 à 7 % dans les populations générales et 40% des populations vulnérables (travailleuses du sexe).

Au Sénégal, la prévalence de l'infections à *N. gonorrhoeae* est de 7,1% chez les travailleuses du sexe, 5,4% chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et 0,6 % chez les partenaires sexuels masculins des prostituées (Mboup *et al*, 2006). L'infection par ce germe multiplie par 2 le facteur de risque d'être infecté par le VIH chez les groupes à haut risque (Lalou *et al*, 2007).

## **II. 6. Pouvoir pathogène**

*N. gonorrhoeae* est l'agent causal de la gonorrhoeae.

Chez l'homme la bactérie est la cause d'urétrite, d'épididymite, d'orchite et de stérilité. Par contre chez la femme elle entraîne une cervicite, une endométrite, une salpingite, une infection génitale haute, la stérilité, la rupture prématurée des membranes ou une périhépatite. Chez ses hôtes des deux sexes, *N. gonorrhoeae* provoque rectite, pharyngite et gonococcie disséminée. Et chez le nouveau-né la bactérie est responsable de conjonctivite, de cicatrices cornéennes et de cécité.

## **II. 7. Manifestations cliniques**

### **II. 6. 1. Chez l'homme**

L'urétrite se manifeste par un écoulement purulent jaunâtre et des brûlures mictionnelles 3 à 5 jours après un rapport contaminant. L'extension de l'infection peut se faire à l'épididyme, aux vésicules séminales et à la prostate.

### **II. 7. 2. Chez la femme**

L'intensité des symptômes est très variable et la gonococcie est souvent asymptomatique.

Elle se manifeste par quelques lourdeurs pelviennes, une urétrite avec pollakiurie ou une cervicite avec des leucorrhées discrètes. Des complications sont possibles avec des salpingites et parfois une péritonite.

### **II. 7. 3. Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes**

Ils se contaminent par coït anal passif (Wexner, 1990). La fréquence des formes asymptomatiques est élevée. La forme aiguë symptomatique des rectites qui apparaît 3 à 7 jours après le contact infectant se traduit par des douleurs anorectales importantes, des faux besoins des ténésmes, des émissions purulentes parfois sanglantes, des filaments de pus enrobant les selles ou un prurit anal.

Les formes mineures se limitent à une rectite hémorragique discrète ou à la présence de pus en filaments ou en plaques jaunâtres sur une muqueuse rectale normale.

#### **II. 7. 4. Complications générales**

Elles peuvent être des arthrites, des méningites, des endocardites et des manifestations cutanées qui relèvent d'une dissémination sanguine des gonocoques.

### **II. 8. Diagnostic biologique**

#### **II. 8. 1. Prélèvement**

Généralement, le prélèvement se fait soit au niveau des piliers de l'amygdale du pharynx, soit au niveau du rectum à l'aide d'un anoscope ou d'un rectoscope lubrifié

- Chez l'homme : on fait un prélèvement urétral par écouvillonnage ou à l'aide d'une curette ophtalmique. Dans les formes aiguës on prélève la sécrétion uréthroprostatique après massage très prudent de la prostate.
- Chez la femme : le prélèvement se fait comme suit :
  - ✓ Par écouvillonnage dans l'endocol ou éventuellement dans les culs de sac postérieurs après pose d'un spéculum sans lubrifiant.
  - ✓ A l'orifice méatique, soit par écouvillonnage, soit en exprimant une goutte de pus par pression de l'urètre contre la symphyse pubienne.
- Pour le diagnostic sérologique, c'est un prélèvement sanguin qui est effectué.

Si l'ensemencement n'est pas immédiat, il faut utiliser pour le transport des échantillons des milieux de transport comme le milieu de Young et Stuart, le Transglow ou le Jembec.

#### **II. 8. 2. Examen direct**

- Microscopie directe : les sécrétions sont étalées en couche mince et continue sur des lames d'histologie. Ce frottis est alors séché à l'air ou fixé à l'alcool puis coloré au Gram ou au bleu de méthylène. L'observation au microscope photonique en immersion permet la recherche des diplocoques à Gram négatif intra ou extracellulaires en « grain de café » caractéristiques de *N. gonorrhoeae*. On recherche également la présence des leucocytes et des polynucléaires

- Immunofluorescence directe et microscopie : le frottis est fixé à l'alcool méthylique (10 minutes) puis coloré par un immun sérum antigonocoque absorbé par des souches de méningocoques et de *Neisseria saprophytes*.
- Culture : le milieu actuellement préconisé est le milieu de Thayer et Martin. Il faut respecter les exigences de culture de la bactérie. Les colonies apparaissent après 24 à 36 heures d'incubation. Elles sont petites, surélevées, grisâtres, brillantes, opaques ou translucides et sont aérobies strictes (figure 7). L'identification repose sur la morphologie, les caractères métaboliques. *N. gonorrhoeae* se présente sous forme de diplocoques à Gram négatif « en grain de café », catalase positif, oxydase positive, glucose positif, maltose négatif et saccharose négatif.

### **II. 8. 3. Sensibilité aux antibiotiques**

Cefixime, ceftriscone, ciprofloxacine, ofloxacine et les céphalosporines et fluoroquinolones de troisième génération sont habituellement efficaces.

Le gonocoque est sensible à la streptomycine, à la tétracycline et à la ceftriaxone

La résistance aux antibiotiques est due au portage de plasmides dotés de gènes de résistance. Des cas de résistance aux fluoroquinolones (notamment à la ciprofloxacine et à la norfloxacine) ont été signalés (12).

### **II. 8. 4. Diagnostic immunologique**

Il s'agit essentiellement des réactions d'Immunofluorescence indirect (IFI) et d'hémagglutination avec un extrait de pili permettant la mise en évidence d'anticorps circulants. En IFI et en hémagglutination, un taux d'anticorps supérieur à 1/80 et un taux supérieur à 1/120 sont évocateurs d'une infection gonococcique (Coulaud *et al*, 1993).

## **II. 9. Traitement et prévention**

### **II. 9. 1. Traitement**

Les schémas thérapeutiques conseillés des urétrites et cervicovaginites utilisent : les aminosides (spectinomycine), les quinolones de deuxième génération (péfloxacin, ofloxacine, ciprofloxacine) et surtout le céphalosporine de troisième génération avec la céfoxitine et la céfotaxime qui ont donné d'excellents résultats. Cependant l'intérêt s'est concentré sur la ceftriaxone.

Les gonococcies oropharyngées ou rectales doivent bénéficier des mêmes molécules mais pendant 5 jours

Les gonococcemies sont traitées par la ceftriaxone : 1g/j en IM ou IV pendant 15 jours (Avril *et al*, 2000).

Il faut arrêter les rapports sexuels jusqu'à la guérison et diagnostiquer le ou les partenaire(s) sexuel(s) avant la reprise des rapports.

### **II. 9. 2. Prévention.**

Il n'existe pas de vaccin. Il ne faut pas faire de traitements antibiotiques systématiques car ils comportent plus de risques qu'ils n'apportent de résultats et entraînent une augmentation de la résistance des souches aux antibiotiques alors qu'il faut réserver les antibiotiques aux traitements curatifs. La prophylaxie sera essentiellement individuelle (antiseptiques vaginaux, condom, hygiène, méfiance) ou générale (éducation sanitaire, information, dépistage, visites périodiques des sujets à risques).