

**Institut national
de santé publique**

Québec



Laboratoire de santé publique
du Québec

Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec

**Rapport annuel
2001**

Louise Jetté

INTRODUCTION

Le Laboratoire de santé publique du Québec continue d'assurer la surveillance épidémiologique des souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de pénicillinase (NGPP) et des autres souches résistantes aux antibiotiques avec la collaboration, en 2001, de 104 laboratoires hospitaliers et privés de la province de Québec. La participation de chaque laboratoire se présente sous deux aspects concrets, à savoir :

- 1 L'envoi au LSPQ de toutes les souches-patients (1 souche/patient dans un délai de 7 jours) de NGPP ainsi que toute(s) autre(s) souche(s) présentant une résistance ou une sensibilité réduite aux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections gonococciques. D'autres souches sont également envoyées : celles isolées chez des enfants (≤ 14 ans) ou suite à un traitement inefficace, acquises à l'extérieur du Canada ou possédant des caractéristiques inhabituelles.
- 2 La transmission mensuelle sur formulaire du nombre total de souches-patients de *N. gonorrhoeae* isolées en laboratoire ainsi que du nombre de cas où le gonocoque est mis en évidence dans des spécimens cliniques par une technique d'amplification génique (PCR, LCR, etc.).

En 2001 toutes les souches de *Neisseria gonorrhoeae* envoyées au LSPQ ont été caractérisées selon leur sensibilité vis-à-vis les antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ceftriaxone et ciprofloxacine. Les souches présentant une résistance à au moins un des antibiotiques énumérés précédemment sont envoyées au Centre scientifique canadien en santé humaine et animale, à Winnipeg, pour une caractérisation plus poussée (profil plasmidique, auxotypie, sérologie ou amplification génique) dans le cadre du programme de surveillance canadien.

Ce programme de surveillance permet l'accès à une foule d'informations, notamment sur le taux mensuel des NGPP, ses fluctuations, les disparités régionales, l'émergence de nouvelles résistances, les caractéristiques épidémiologiques des souches et leur sensibilité aux agents antimicrobiens. Ces données peuvent renseigner les autorités de santé publique qui ont à prendre des décisions sur les différents régimes thérapeutiques appliqués aux infections gonococciques.

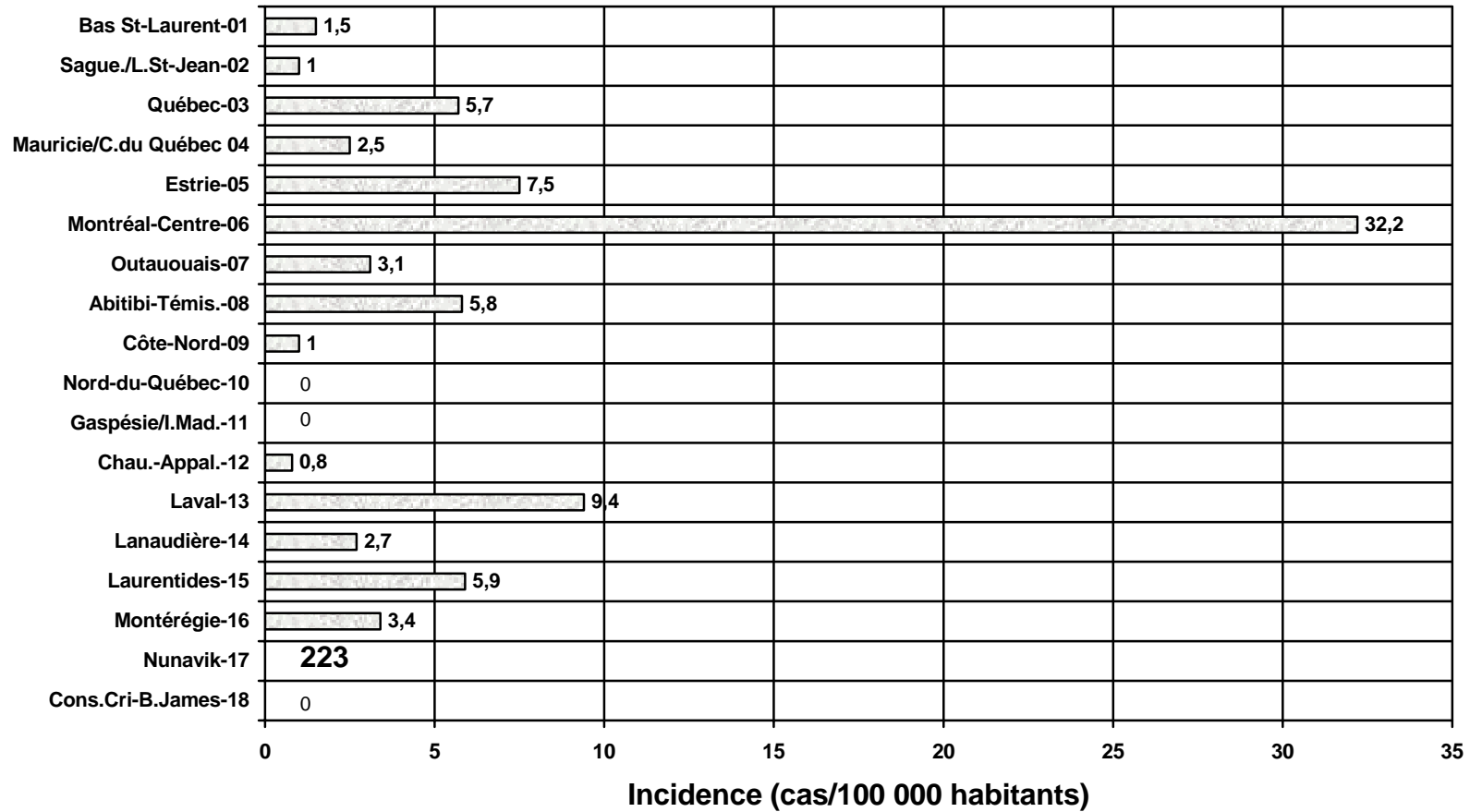
BILAN GLOBAL

Les points saillants de cette surveillance 2001 sont :

- Le nombre de cas de gonorrhée répertoriés en 2001 s'est élevé à 829, correspondant à une incidence annuelle de 11,2 cas/100 000 habitants soit une augmentation par rapport à l'incidence de 8,9 observée en 2000. La figure 1 illustre l'incidence en fonction de la région socio-sanitaire (RSS) de l'hôpital déclarant et non du RSS du patient. On remarque une incidence plus élevée de 32,2 cas/100 000 habitants dans la région de Montréal-Centre où la majorité des cas sont concentrés. De plus, l'incidence très marquée de 223 de la région du Nunavik est influencée par la faible population de cette région où 22 cas ont été déclarés pour une population d'environ 10 000 personnes. Les régions de Québec, Estrie et Laurentides montrent une incidence entre 5 et 10 cas/100 000 habitants.
- La figure 2 rapporte le nombre total de souches déclarées depuis le début de la surveillance en 1988 ainsi que le nombre de souches NGPP et de souches résistantes à la ciprofloxacine. On remarque une augmentation de 20,3 % des infections à *Neisseria gonorrhoeae* en 2001. Cette augmentation s'observe tout particulièrement dans la région de Montréal ainsi que dans les régions de Laval, Estrie et Laurentides.
- Un total de 454 souches (55 %) parmi les 829 cas de gonorrhée signalés au LSPQ en 2001 ont été reçues au LSPQ. L'antibiogramme a été déterminé sur 453 souches, une souche ayant montré une croissance insuffisante sur le milieu gélosé utilisé. Il en ressort que 178/453 (37 %) souches sont résistantes à au moins un des antibiotiques testés au LSPQ dont 47 sont productrices de β -lactamase, établissant le taux annuel de NGPP à 5,7 % (47/829) (figure 3). Outre la résistance plasmidique à la pénicilline par la production d'une β -lactamase, le gonocoque a démontré sa capacité à développer d'autres types de résistance (plasmidique ou chromosomique) aux antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine. La figure 4 rapporte le sommaire des résultats de sensibilité pour l'ensemble des souches analysées qui se résume comme suit :
 - 149 (32,9 %) sont résistantes à la pénicilline dont 47 par voie plasmidique avec production de β -lactamase et 102 par voie chromosomique,
 - 253 (55,8 %) sont intermédiaires à la pénicilline,
 - 166 (36,6 %) sont résistantes à la tétracycline dont 146 par voie chromosomique et 20 par voie plasmidique,

- 229 (50,5 %) sont intermédiaires à la tétracycline,
 - 24 (5,3 %) sont résistantes à la ciprofloxacine et 9 sont intermédiaires.
 - toutes (100 %) sont sensibles à la ceftriaxone.
-
- Si le nombre de souches NGPP a diminué par rapport aux deux années précédentes, le nombre de souches trouvées résistantes à la ciprofloxacine est passé de 4/488 (0,8%) souches analysées en 2000 à 24/453 (5,3%) en 2001.
 - A titre d'information, nous vous présentons une série de figures et tableaux sur le nombre de cas de gonorrhée rapportés annuellement (figure 2), de même que les fluctuations annuelles des NGPP (figures 2 et 3) et des souches résistantes à ciprofloxacine (figure 2) depuis le début de la surveillance en 1988.

**FIGURE 1: INCIDENCES ESTIMÉES PAR RÉGION SOCIO-SANITAIRE BASÉE SUR LE NOMBRE DE CAS DÉCLARÉS PAR LES HÔPITAUX (n=829)
JANVIER - DÉCEMBRE 2001**



Note : Incidence provinciale = 11,2 cas/100 000 habitants (basée sur la population projetée de 2001)

FIGURE 2 : SOUCHES DE *N. GONORRHOEAE* / NGPP ET SOUCHES RÉSISTANTES
À LA CIPROFLOXACINE DE 1988 À 2001

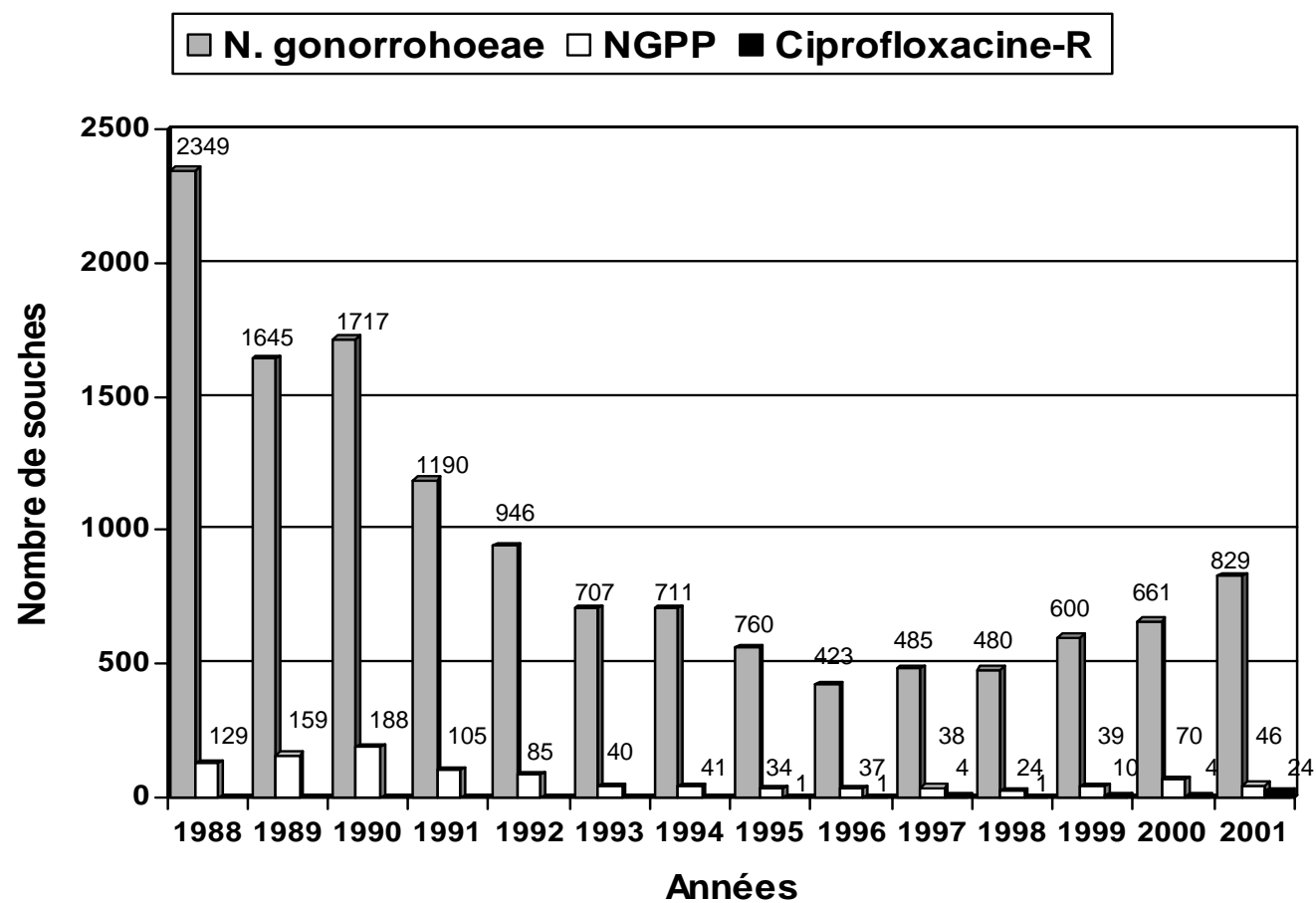


FIGURE 3 : RÉPARTITION DES POURCENTAGES DE NGPP/ANNÉE DE 1988 À 2001

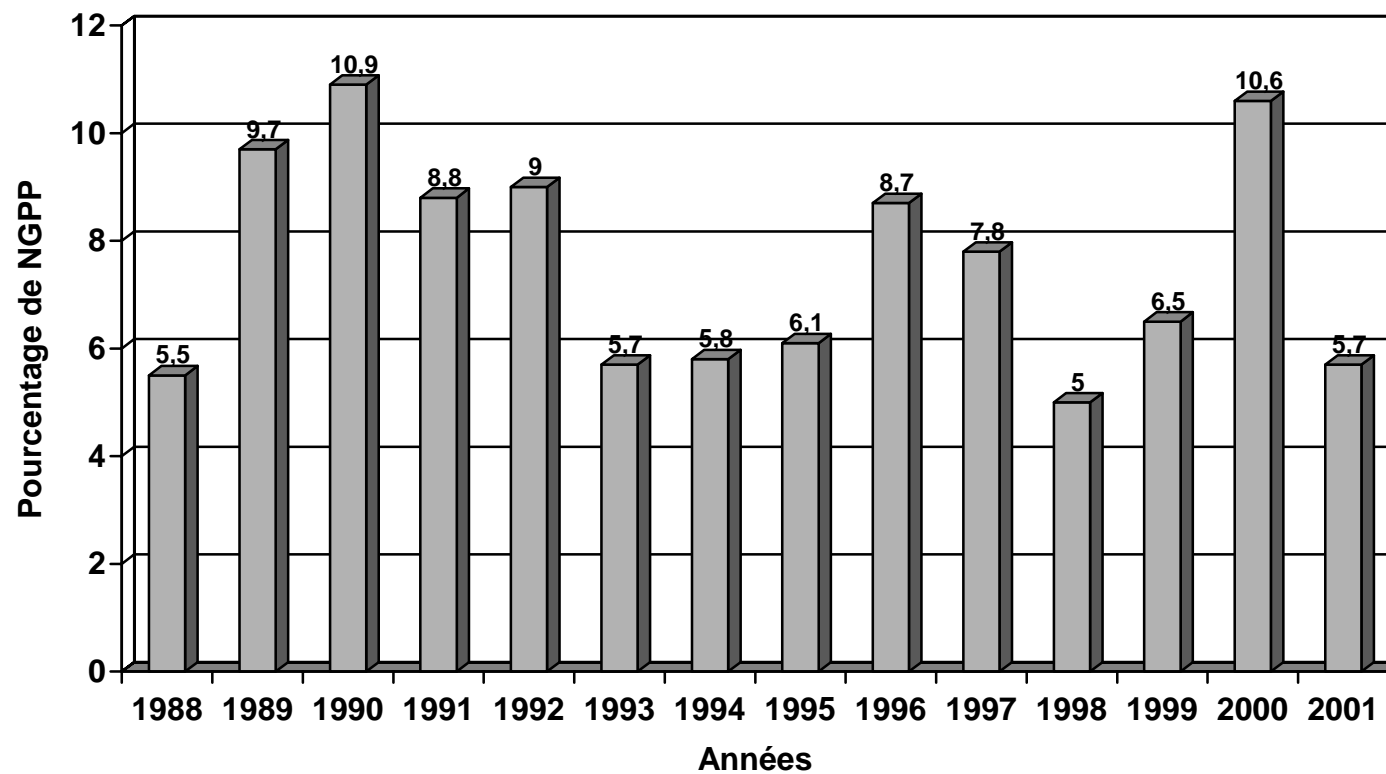
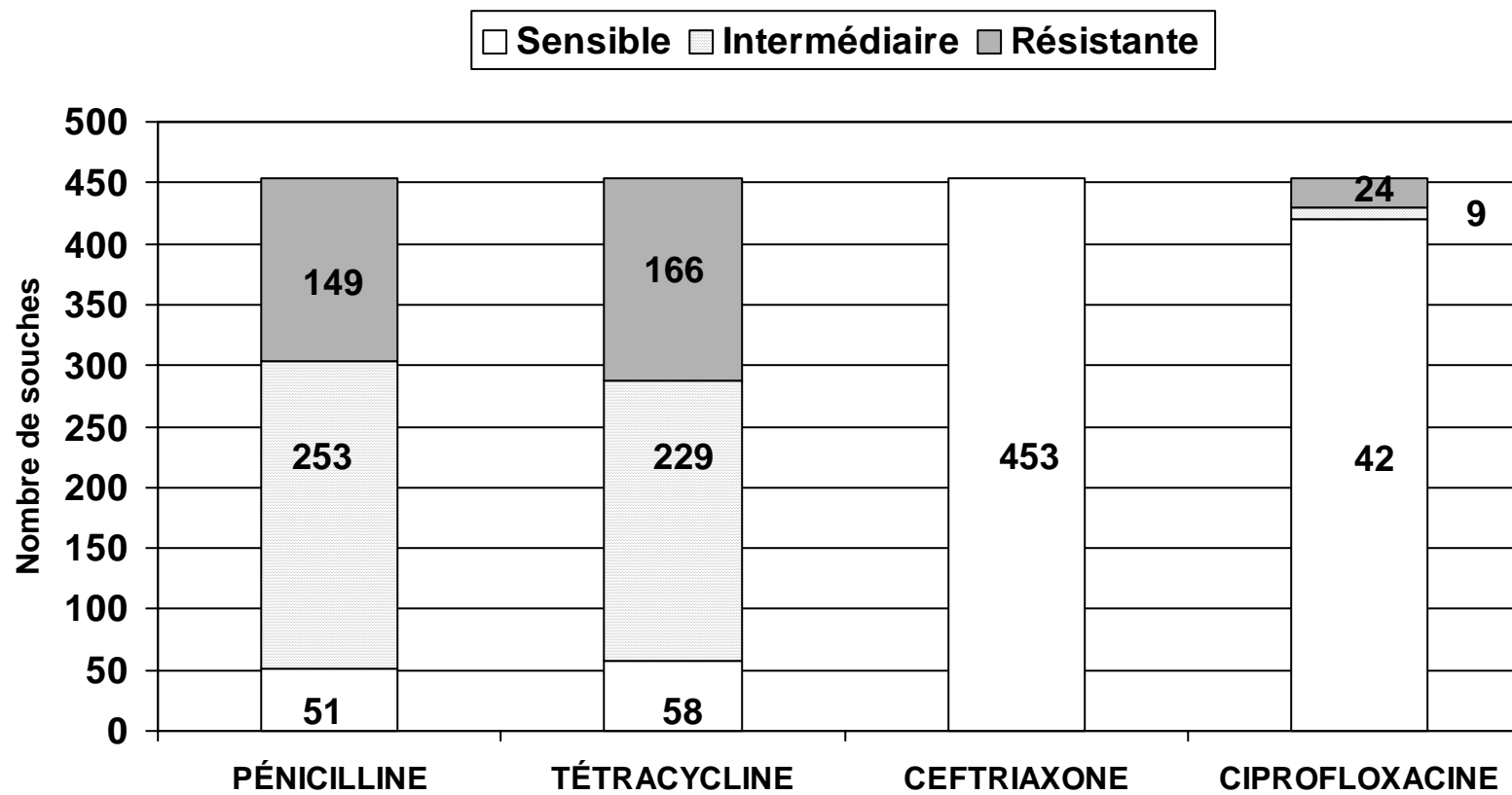


FIGURE 4

**SOMMAIRE DES RÉSULTATS DE SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES ASSOCIÉS AUX SOUCHES
DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* REÇUES AU LSPQ EN 2001 (n=453) ***



* Antibiotogramme indéterminé pour 1 souche (aucune croissance sur milieu GC)

BILAN DES SOUCHES DE *N. GONORRHOEAE* PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE

- Le nombre de cas associés à des NGPP (47) est moins élevé que celui de l'année précédente (70), et le taux annuel à 5,7% est par le fait même inférieur à celui de 2000 (10,6 %) se rapprochant plus du taux observé en 1999 (figure 3).
- Les tableaux 1 et 2 rapportent la répartition des cas de NGPP selon les régions socio-sanitaires (RSS) du laboratoire ayant isolé la souche (tableau 1) ou du lieu de résidence du patient (tableau 2).
- Trente-six des 47 (76,6 %) souches productrices de β -lactamase ont été isolées dans la région de Montréal. Le taux de NGPP pour cette région se situe à 6,1% (36/586), un taux un peu plus élevé que celui établi à 5,7 % pour la province.
- La figure 5 vous indique la distribution par âge et sexe des 47 NGPP confirmés au LSPQ.

TABLEAU 1
RÉPARTITION DES NGPP SELON LA RSS
DU CENTRE HOSPITALIER AYANT ISOLÉ LA SOUCHE
RAPPORT ANNUEL 2001

NOMBRE DE NGPP PAR RAPPORT AU NOMBRE DE SOUCHE-PATIENTS DÉCLARÉES PAR LES CENTRES HOSPITALIERS PAR TRIMESTRE **						
RÉGION	1^{er} TRIMESTRE	2^e TRIMESTRE	3^e TRIMESTRE	4^e TRIMESTRE	TOTAL	
					NOMBRE	% *
1- Bas St-Laurent	0/0	0/0	0/2	0/1	0/3	
2- Saguenay / Lac St-Jean	0/1	0/1	0/0	0/1	0/3	
3- Québec	1/15	0/8	0/7	0/7	2/37	4,25
4- Mauricie / Centre du Québec	1/6	0/0	1/4	0/2	2/12	4,25
5- Estrie	0/1	0/1	0/5	0/15	0/22	
6- Montréal-Centre	15/143	4/119	11/156	6/168	36/586	76,6
7- Outaouais	1/4	2/2	0/3	0/1	3/10	6,4
8- Abitibi-Témiscamingue	0/3	0/0	0/1	0/5	0/9	
9- Côte-Nord	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	
10- Nord du Québec	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
11- Gaspésie / Îles-de-la-Madeleine	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
12- Chaudière / Appalaches	0/1	0/0	0/0	0/2	0/3	
13- Laval	0/3	0/7	0/8	0/15	0/33	
14- Lanaudière	0/1	0/4	0/4	0/2	0/11	
15- Laurentides	1/10	0/1	1/6	0/11	2/28	4,25
16- Montérégie	0/6	1/11	0/13	1/19	2/49	4,25
17- Nunavik	0/7	0/5	0/7	0/3	0/22	
18- Terres-Cries de la Baie-James	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
TOTAL	19/202	7/159	14/216	7/252	47/829	100,0

* : Pourcentage obtenu en divisant le nombre de NGPP de chaque région par le nombre total de NGPP dans la province.

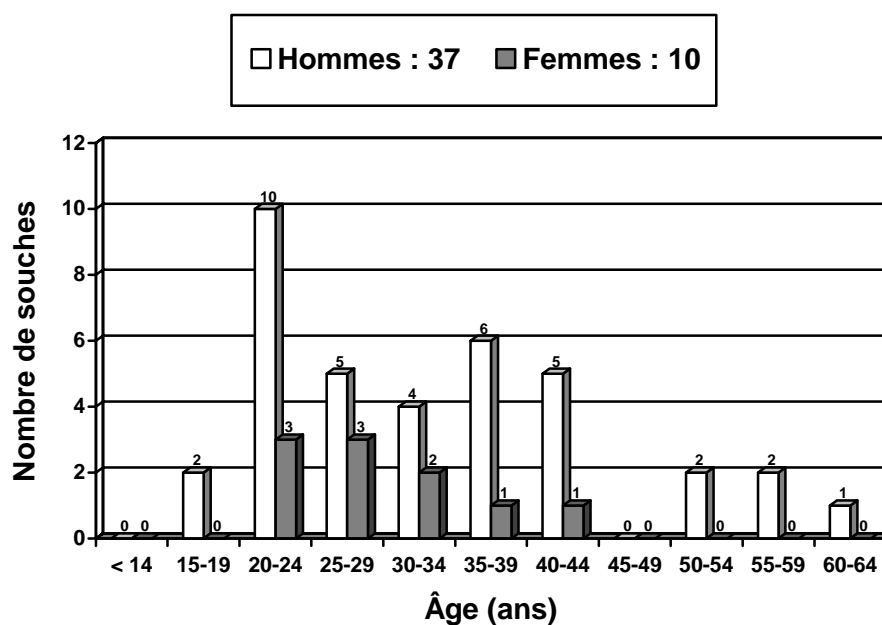
** : Selon la régie régionale du CH qui a isolé la souche.

TABLEAU 2
RÉPARTITION DES NGPP SELON
LA RÉGION SOCIO-SANITAIRE (RRS) DU PATIENT

RRS	NGPP	
	NOMBRE	% *
3- Québec	1	2,1
4- Mauricie et Centre-du-Québec	2	4,25
6- Montréal-Centre	34	72,4
7- Outaouais	3	6,4
12- Chaudière – Appalaches	1	2,1
15- Laurentides	2	4,25
16- Montérégie	4	8,5
TOTAL	47	100

*:Pourcentage obtenu en divisant le nombre de NGPP de chaque région par le nombre total de NGPP dans la province.

FIGURE 5 : RÉPARTITION DES NGPP (n=47) SELON L'ÂGE ET LE SEXE



PROFIL DE SENSIBILITÉ DES SOUCHES DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE

Pour chaque antibiotique testé, un histogramme de fréquence des concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues pour les 47 souches NGPP confirmées au LSPQ en 2001 est présenté (figure 6).

Voici les principales caractéristiques des 46 NGPP :

Caractéristiques	Nombre
NGPP	8
NGPP / RCM-Te	20
NGPP / RT	9
NGPP/RCM-Ci	2
NGPP/RT/RCM-Ci	4
NGPP/RCM-TeCi	4
Total	47

Légende

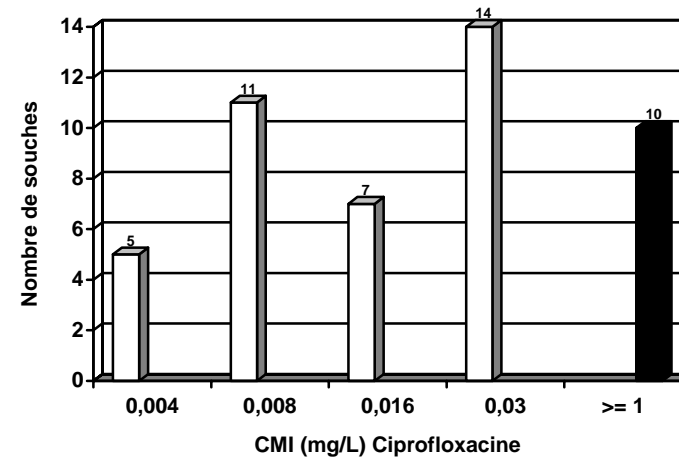
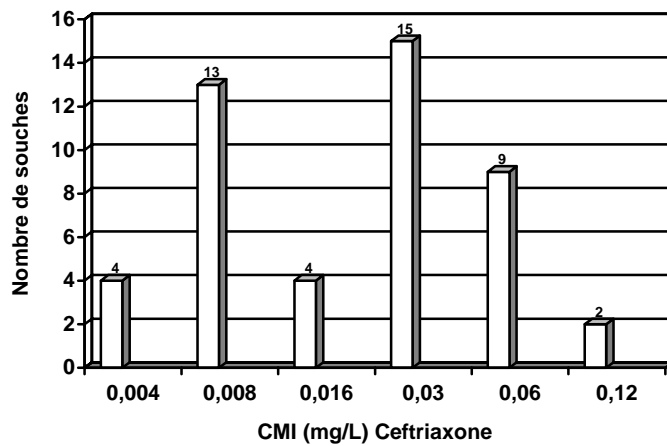
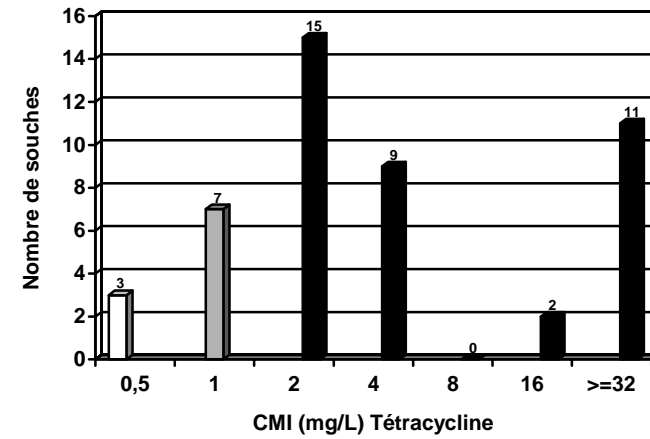
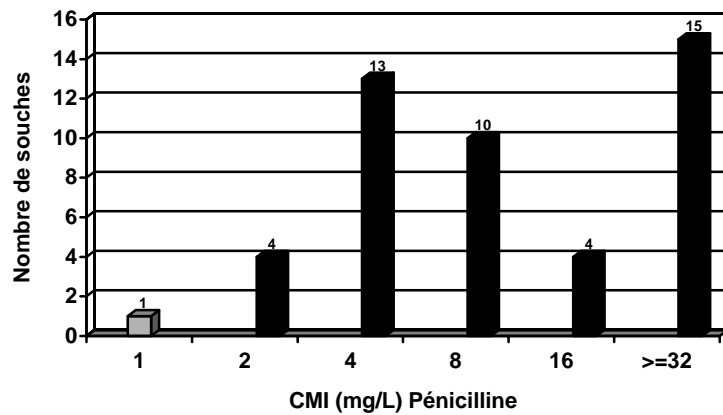
- NGPP : *Neisseria gonorrhoeae* productrice de pénicillinase (β -lactamase)
 RCM-Te : résistance chromosomique à la tétracycline (CMI de 2 à 8 mg/L)
 RCM-Ci : résistance chromosomique à la ciprofloxacine (CMI \geq 1 mg/L)
 RT : résistance plasmidique à la tétracycline (CMI \geq 16 mg/L)

- Par définition, toutes les souches de *N. gonorrhoeae* productrices de β -lactamase sont résistantes à la pénicilline et présentent habituellement une CMI \geq 2 mg/L. En 2001, une souche β -lactamase positive a présenté une CMI de 1 mg/L à la pénicilline et a donc été rapportée résistante; 78,7 % des NGPP (37/47) sont aussi résistantes à la tétracycline (CMI \geq 2 mg/L), dont 24 par voie chromosomique, leur CMI étant de 2 ou 4 et 13 par voie plasmidique, leur CMI étant \geq 16 mg/L (figure 6).
- Dix souches NGPP sont trouvées résistantes à la ciprofloxacine (CMI \geq 1 mg/L)
- Aucune d'entre elles n'est résistante à la ceftriaxone.

FIGURE 6

Fréquence des CMI obtenues pour les
NGPP (n = 47) en 2001

□ Sensible ■ Intermédiaire ■ Résistante



BILAN DES SOUCHES DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* NON-PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE

Dans le cadre de nos activités de surveillance, nous avons reçu, en plus des 47 NGPP, 407 souches de *N. gonorrhoeae* non productrices de β -lactamase. L'antibiogramme a été déterminé sur 406 souches puisqu'une souche n'a montré aucune croissance sur le milieu gélosé utilisé. De ces souches, 131 (32,2 %) sont résistantes à au moins un des antibiotiques testés. Voici comment se répartissent les profils de résistances de ces souches:

Caractéristiques	Nombre
NGRCM-PeTe	96
NGRCM-Te	14
NGRCM-TeCi	10
NGRT	4
NGRCM-PeTeCi	2
NGRCM-Pe	2
NGRT/RCM-Pe	1
NGRT/RCM-PeCi	1
NGRT/RCM-Ci	1
Total	131

Légende

NG ... : *Neisseria gonorrhoeae* à ...

RCM-Ci : résistance chromosomique à la ciprofloxacine (CMI \geq 1 mg/L)

RCM-Pe : résistance chromosomique à la pénicilline (CMI \geq 2 mg/L)

RCM-Te : résistance chromosomique à la tétracycline (CMI de 2 à 8 mg/L)

RT : résistance plasmidique à la tétracycline (CMI \geq 16 mg/L)

- 96 sont à résistance chromosomique à la pénicilline et la tétracycline
- 14 sont à résistance chromosomique à la tétracycline seulement
- 10 sont à résistance chromosomique à la tétracycline et à la ciprofloxacine
- 4 sont à résistance plasmidique à la tétracycline seulement
- 2 sont à résistance chromosomique à la pénicilline, la tétracycline et la ciprofloxacine
- 2 sont à résistance chromosomique à la pénicilline

- 3 sont à résistance plasmidique à la tétracycline accompagnée d'une résistance chromosomique à la pénicilline ou à la ciprofloxacine ou les deux (1 souche chaque profil)

Globalement, parmi les souches de *N. gonorrhoeae* non productrices de β -lactamase trouvées résistantes à au moins un des antibiotiques testés au LSPQ :

- 102 souches sont résistantes à la pénicilline par voie chromosomique
- 129 souches sont résistantes à la tétracycline, dont 122 par voie chromosomique (CMI de 2 à 8 mg/L) et 7 par voie plasmidique (CMI \geq 16 mg/L)
- 14 souches sont résistantes à la ciprofloxacine (CMI \geq 1 mg/L)

Pour chaque antibiotique testé, on retrouve à la figure 7 un histogramme de fréquence des concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues. Enfin, la figure 8 vous indique la distribution par âge et sexe des 407 souches de *N. gonorrhoeae* non productrices de β -lactamase confirmées au LSPQ en 2001.

FIGURE 7
Fréquence des CMI obtenues pour les
non NGPP (n = 406) en 2001

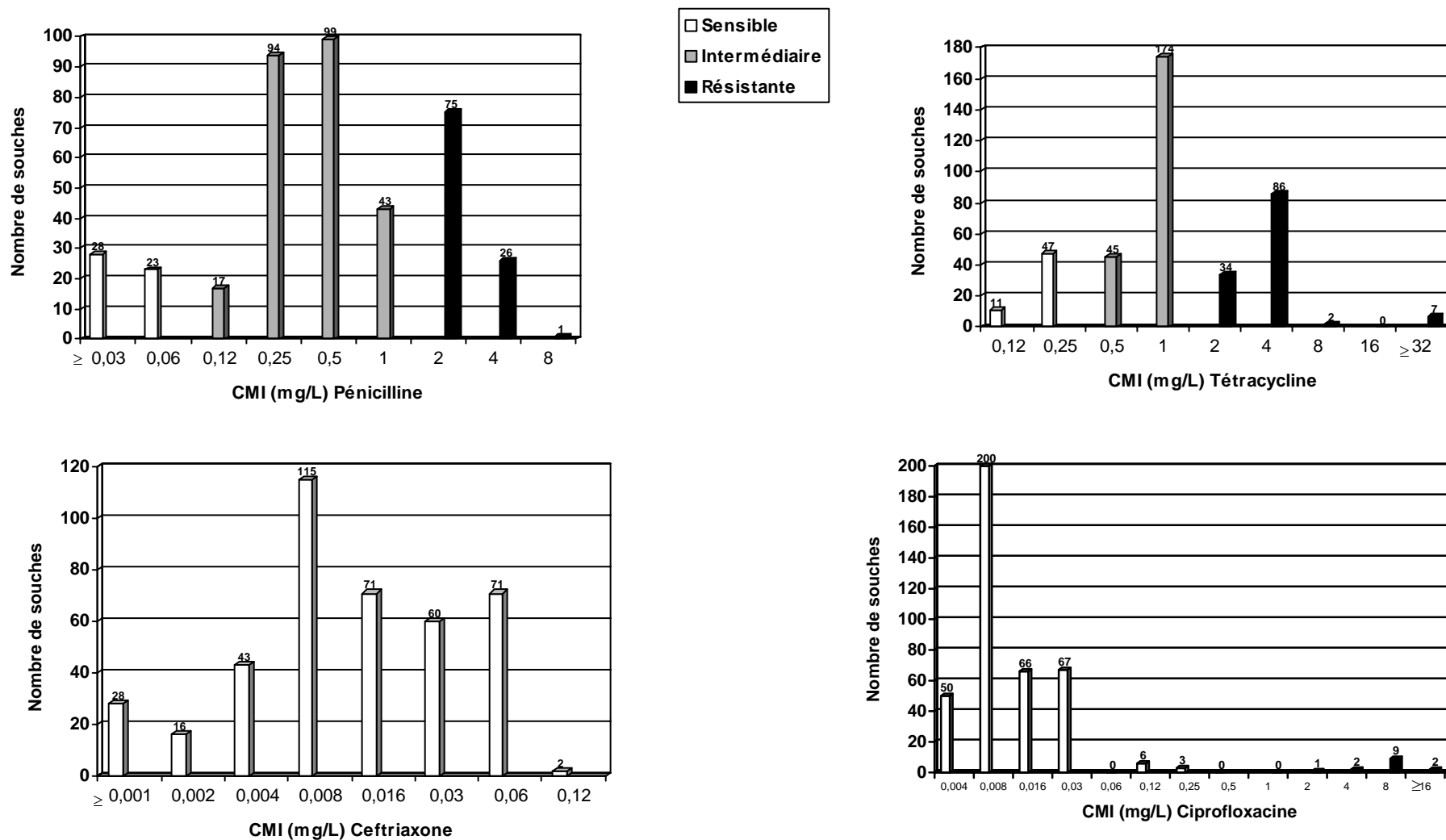
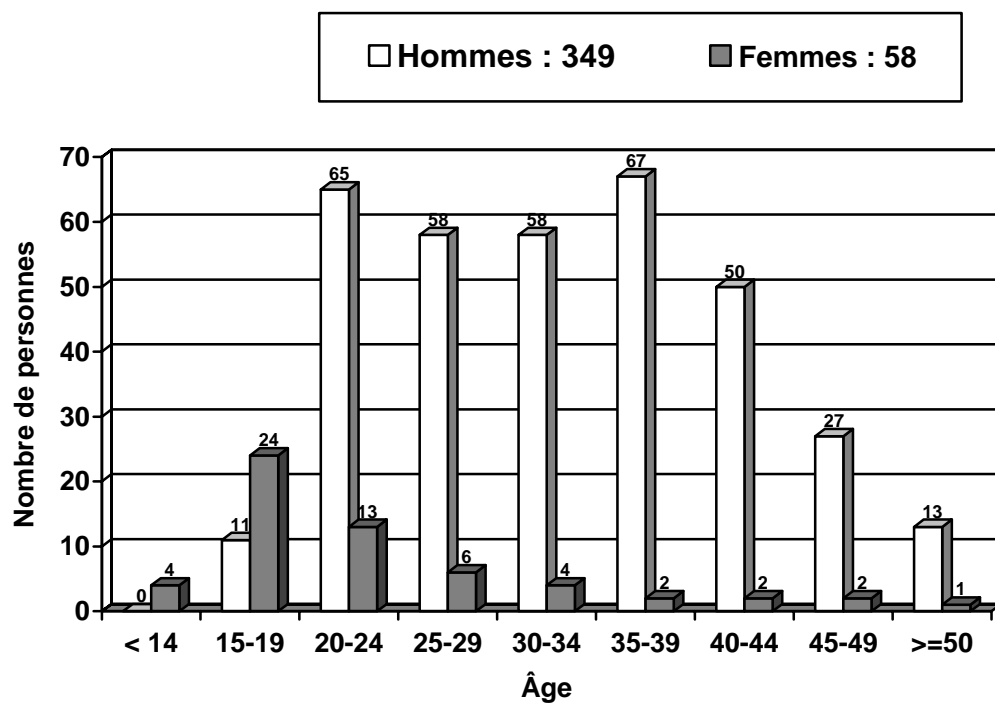


FIGURE 8

Fréquence des non-NGPP (n=407)
selon l'âge et le sexe



BILAN DES SOUCHES DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* RÉSISTANTES À LA CIPROFLOXACINE

- Les profils de sensibilité des 24 souches trouvées résistantes à la ciprofloxacine sont :

Caractéristiques	Nombre
NGPP/RCM-Ci	2
NGPP/RT/RCM-Ci	4
NGPP/RCM-TeCi	4
NGRCM-TeCi	10
NGRCM-PeTeCi	2
NGRT/RCM-PeCi	1
NGRT/RCM-Ci	1
Total	24

Légende :

NG : *Neisseria gonorrhoeae* à ...
 NGPP : *Neisseria gonorrhoeae* productrice de pénicillinase (β -lactamase)
 RCM : Résistance chromosomique
 RT : Résistance plasmidique à la tétracycline
 Ci : Ciprofloxacine
 Pe : Pénicilline
 Te : Tétracycline

- Le tableau 4 montre la répartition des souches selon le RRS de résidence du patient alors que la figure 9 montre leur répartition en fonction de l'âge et du sexe du patient.

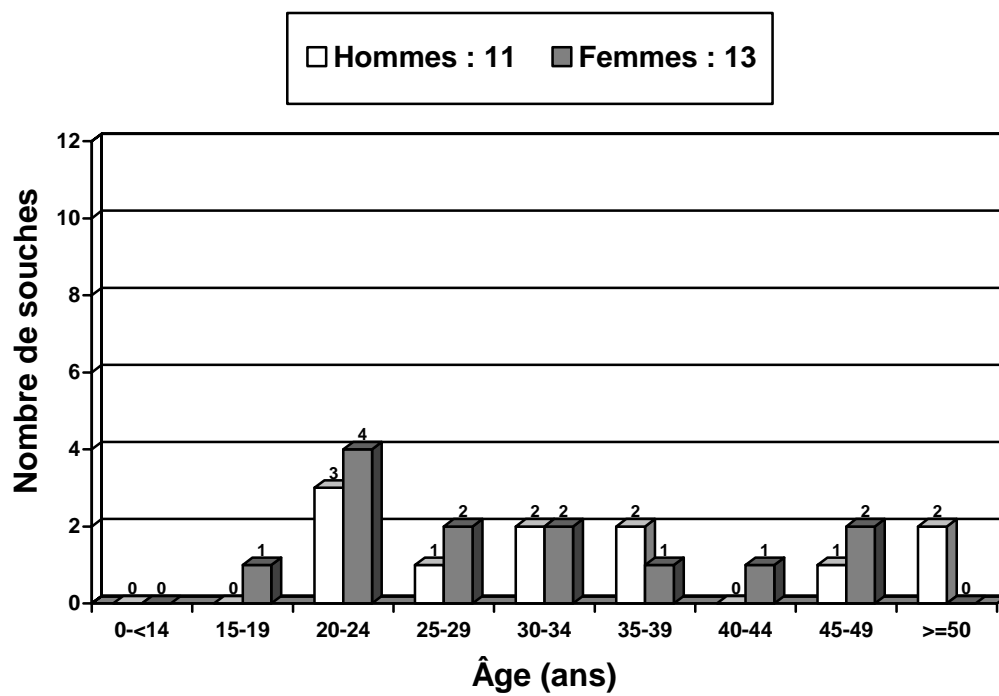
TABLEAU 4

**Répartition des souches résistantes à la ciprofloxacine
par région socio-sanitaire du patient**

RSS	Souches résistantes à la ciprofloxacine	
	Nombre	%
04- Mauricie et Centre-du-Québec	1	4,2
06- Montréal-Centre	15	62,4
14- Lanaudière	1	4,2
15- Laurentides	1	4,2
16- Montérégie	5	20,8
30- Hors Québec	1	4,2
Total	24	100

Figure 9

Répartition des souches résistantes à la ciprofloxacine
selon l'âge et le sexe (n=24)



CONCLUSION

Le programme de surveillance a permis, en 2001, de mettre en évidence les points suivants:

- Parmi les 104 laboratoires à qui nous avons envoyé un questionnaire mensuel, 61 ont indiqué avoir eu au moins un cas de *Neisseria gonorrhoeae* en 2001, nous permettant d'établir le nombre total à 829 souche-patients.
- De ces 61 laboratoires, 48 nous ont fait parvenir 454 souches (54,8 %) des 829 cas signalés pour fins d'analyse de sensibilité aux antibiotiques dont une large proportion est résistante à la pénicilline (33 %) et/ou la tétracycline (37 %).
- On constate que la grande majorité des laboratoires participants font caractériser les souches qui présentent un certain degré de résistance. Dans les faits, seulement 28 (6,2 %) des 453 souches analysées au LSPQ en 2001 se sont avérées sensibles à tous les antibiotiques testés.
- Parmi les points importants, notons la progression du nombre global de cas d'infections à *N. gonorrhoeae* et ce pour la deuxième année consécutive. Si la proportion des souches productrices de β -lactamase est à la baisse, on note cette année une augmentation de la résistance à la ciprofloxacine avec 24/453 souches analysées trouvées résistantes comparativement à 4/488 en 2000. Dix de ces souches sont également productrices de β -lactamase alors que 6 montrent aussi une résistance plasmidique à la tétracycline (4 NGPP et 2 non-NGPP). Ceci nous amène à constater l'apparition de nouveaux profils de multirésistance non observés au Québec jusqu'à présent.

La détermination de la résistance à la ciprofloxacine demeure primordiale pour tout isolat de *Neisseria gonorrhoeae* issu d'un patient qui aurait acquis l'infection lors d'un voyage dans des endroits où l'incidence de la résistance aux quinolones est élevée (1,5,6,8,11,12,13). Cette précaution est de mise compte tenu de l'utilisation, par certains laboratoires, de l'amplification génique (PCR, LCR) comme technique de détection du gonocoque, ce qui empêche l'accès à ces souches pour fins de détermination de la résistance aux antibiotiques.

Dans le contexte où le profil de la résistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* évolue constamment, il demeure opportun de favoriser l'utilisation de la culture. Les laboratoires qui effectuent déjà, en pratique courante, des épreuves de sensibilité pour *Neisseria gonorrhoeae* devraient déterminer la sensibilité à la ciprofloxacine (2,3,4,9,10). Heureusement, toutes les souches caractérisées jusqu'à présent au LSPQ demeurent sensibles à la ceftriaxone et par le fait même, à la céfixime.

RÉFÉRENCES

- 1- **Bhuiyan, B.U., R.A. Miah, M. Rahman, K.M. Rahman, M.J. Albert.** 1998. High prevalence of ciprofloxacin resistance amongst strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from commercial sex workers in Bangladesh. *J. Antimicrob. Chemother.* **42** : 675-676.
- 2- **Hindler, J.A., and J.M. Swenson.** 1999. Susceptibility testing of fastidious bacteria, pp. 1548-1549. In P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, R.H. Tenover (ed.). *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed.. American Society for Microbiology Press. Washington D.C.
- 3- **Ison, C.A., P.J. Woodford, H. Madders, E. Claydon.** 1998. Drift in susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin and emergence of therapeutic failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** : 2919-2922.
- 4- **Knapp, J.S.** 1998 . *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. *Sex. Transm. Dis.* **25** : 425-426.
- 5- **Knapp, J.S., C. Wongba, K. Limpakarnjanarat, N.L. Young, M.C. Parekh, S.W. Neal, A. buatiang, A. Chitarakorn, T.D. Mastro.** 1997. Antimicrobial susceptibilities of strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok, Thailand ; 1994-1995. *Sex Transm. Dis.* **24** : 142-148.
- 6- **Lind, I.** 1997 . Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin. Infect. Dis.* **24** (Suppl 1) : S93-97.
- 7- **Mavroidi, A, L.S. Tzouveleakis, K.P. Kyriakis, H. Avgerinou, M Daniilidou, and E. Tzelepi.** 2001. Multidrug-Resistant Strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Greece. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** : 2651-2654.
- 8- **Moss, A.** 1997. Surveillance of antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the Western Pacific. *Genitourin. Med.* **73** : 331-332.
- 9- **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard M7-A5, 5th ed. (ISBN 1-56238-394-9). National Committee for Clinical Laboratory Standards, 940W. West Valley Road, Suite 1400, Wayne. Pennsylvania. 19087-1898.
- 10- **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2001. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh informational supplement. NCCLS document M100-S11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 940W. West Valley Road, Suite 1400, Wayne. Pennsylvania. 19087-1898.
- 11- **Rahman M., A. Ashraful, K. Nessa, S. Nahar, D. K. Dutta, L. Yasmin, S. Monira, Z. Sultan, S. A. Khan, and M. J. Albert.** 2001. Treatment Failure with the Use of Ciprofloxacin for Gonorrhea Correlates with the Prevalence of Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strains in Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases.* **32** : 884-9.

12. **Tapsall, J.M., E.A. Limnios, T.R. Shultz.** 1998. Continuing evolution of the pattern of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia. Sex. Transm. Dis. **25** : 415-417.
13. **Tanaka, M., S. Naito, H. Nakayama, I. Kobayashi.** 1999. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Fukuoka City, Japan, in early 1980s and 1997-1998 : Emergence of high-level fluoroquinolone resistance. Antimicrob. Agents Chemother. **43** : 722-723.