

Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae*

Rapport sommaire annuel de 2010

Unité des streptocoques et des ITS
Programme de bactériologie et de maladies entériques
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada

Division des lignes directrices professionnelles et des pratiques de santé publique
Division de la surveillance et de l'épidémiologie
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada

Laboratoires de microbiologie provinciaux

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

**National Surveillance of Antimicrobial Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*
Annual Summary 2010**

Pour obtenir des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Unité des streptocoques et des ITS
Programme de bactériologie et des maladies entériques
Laboratoire national de microbiologie
Centre scientifique canadien de santé humaine et animale
Agence de la santé publique du Canada
1015, rue Arlington, pièce H2600
Winnipeg (Man.) R3E 3R2
Tél. : 204-789-6063 Téléc. : 204-789-5012
NML.StrepSTI@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine en Chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2013

Date de publication : septembre 2012

Cat. : HP57-3/2010F-PDF
ISSN : 2292-2733
Pub. : 130464

Table des matières

Remerciements.....	5
Sommaire	6
Introduction	7
Méthodes.....	7
Résultats et analyse.....	10
Conclusion.....	24
Références	25

Le présent rapport a été rédigé par :

Irene Martin, chef d'unité

Pam Sawatzky

Gary Liu

Michelle Boyd

D^r Matthew Gilmour

Unité des streptocoques et des ITS
Programme de bactériologie et de maladies entériques
Laboratoire national de microbiologie
Centre scientifique canadien de santé humaine et animale
Agence de la santé publique du Canada
1015, rue Arlington, pièce H2600
Winnipeg (Manitoba) R3E 3R2
Tél. : 204-789-6063 Téléc. : 204-789-5012
NML.StrepSTI@phac-aspc.gc.ca

Figures et tableaux

Tableau 1. Nombre d'isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> testés au LNM pour chaque province, de 2006 à 2010.....	8
Tableau 2. Critères de résistance aux antimicrobiens de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8
Tableau 3. Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance aux antimicrobiens de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	9
Figure 1. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada, de 2006 à 2010	10
Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> envoyés au Laboratoire national de microbiologie, de 2006 à 2010.....	11
Figure 2. Tendances observées dans les souches NGPP, NGRT, NGRC, NGRC probable de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada, de 2006 à 2010.....	12
Figure 3. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> testés au Canada, de 2006 à 2010.....	13
Figure 4. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2006 à 2010 présentant une CMI avoisinant la non-sensibilité à l'égard du céfixime et de la ceftriaxone.....	14
Figure 5. Tendances observées dans la sensibilité au céfixime des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2006 à 2010.....	14
Figure 6. Tendances observées dans la sensibilité à la ceftriaxone des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2006 à 2010.....	15
Figure 7. Tendances observées dans la sensibilité à l'azithromycine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2006 à 2010.....	16
Figure 8. Distribution géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à l'azithromycine, 2006 à 2010.....	16
Figure 9. Distribution géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à la ciprofloxacine, 2006 à 2010	17
Figure 10. Distribution des séquences types courantes NG-MAST des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM, 2010; N = 1 233.....	18
Figure 11. Distribution des séquences types NGMAST des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> à l'intérieur des provinces, 2010; N = 1 233.....	19
Figure 12. Distribution des séquences types NGMAST des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> à l'intérieur des provinces, 2010; N = 1 233 *	19
Figure 13. Distribution des caractérisations de la résistance des diverses séquences types NGMAST des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 2010; N = 849*	20
Figure 14. Séquences types NG-MAST des isolats résistants (N = 37) et des isolats sensibles (N = 96) à l'azithromycine	20

Figure 15. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une CMI avoisinant la nonsensibilité ($\geq 0,063$ mg/L) à l'égard du céfixime (N = 570) et de la ceftriaxone (N = 708) 21

Figure 16. Distribution des auxotypes des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM, 2006 à 2010 22

Figure 17. Distribution des plasmides à l'intérieur des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM, 2006 à 2010 23

Remerciements

Les résultats présentés dans ce rapport ont été obtenus grâce aux isolats de *Neisseria gonorrhoeae* qui ont été aimablement transmis par les hôpitaux ou les laboratoires provinciaux de santé publique suivants :

British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver (Colombie-Britannique) :

D^{re} Linda Hoang, Ingrid Pocock, Ana Paccagnella

Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton (Alberta) :

D^{re} Marie Louie, Marguerite Lovgren

Saskatchewan Disease Control Laboratory, Regina (Saskatchewan) :

D^r Greg Horsman, Rosanne Kitzul

Laboratoire provincial Cadham, Winnipeg (Manitoba) :

D^r Paul Van Caessele, Sandra Giercke, Denise Sitter

Laboratoires de santé publique, Santé publique Ontario, Etobicoke (Ontario) :

D^{re} Vanessa Allen, Prasad Rawte, Lynn Towns, Dayle Noda

Laboratoire de santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue (Québec) :

D^r Michel Couillard, D^{re} Brigitte Lefebvre

Queen Elizabeth II Health Science Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse) :

D^r David Haldane

Hôpitaux régionaux du Nouveau-Brunswick :

D^r Lewis Abbott, D^r Richard Garceau

Newfoundland Public Health Laboratory, St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador) :

D^r L. Robberts

Nous souhaitons également remercier le D^r Tom Wong de la Division des lignes directrices professionnelles et des pratiques de santé publique ainsi que le D^r Chris Archibald et M^{mes} Jane Njihia et Stephanie Totten de la Division de la surveillance et de l'épidémiologie du Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections de l'Agence de la santé publique du Canada pour leur contribution à la rédaction du présent rapport.

Sommaire

- Le présent rapport compare des données de surveillance en laboratoire concernant des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) par des laboratoires de microbiologie provinciaux, entre 2006 et 2010.
- Au Canada, le taux déclaré de gonorrhée est à la hausse et a pratiquement doublé depuis 1997, passant de 14,9 pour 100 000 à un taux prévu de 33,4 pour 100 000 en 2010.
- La résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae* est au premier plan des préoccupations relatives au traitement des infections gonococciques. Au fil du temps, *N. gonorrhoeae* est devenu résistant à de nombreux antibiotiques, comme la pénicilline, la tétracycline, l'érythromycine et la ciprofloxacine.
- Au Canada, on observe une augmentation au fil du temps des CMI des céphalosporines de 3^e génération. On a observé une tendance au déplacement des CMI modales de la ceftriaxone, de 0,016/0,032 mg/L en 2006 à 0,063 mg/L en 2010. On a également observé une tendance au déplacement des CMI modales du céfixime, de 0,016 mg/L en 2006 à 0,125 mg/L en 2010. La CMI du céfixime était de 0,5 mg/L dans le cas de deux isolats (un en 2007 et un en 2008), ce qui correspond à la catégorie non sensible.
- Le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine (CMI \geq 2 mg/L) par rapport à tous les isolats testés est passé de 8 en 2006 (0,19 %) à 37 en 2010 (1,25 %). On a observé une tendance au déplacement des CMI modales de l'azithromycine, de 0,25 mg/L en 2006 à 0,5 mg/L en 2010.
- Au Canada, la résistance à la ciprofloxacine chez *N. gonorrhoeae* a augmenté à un tel point que cet antibiotique ne peut plus être envisagé comme traitement de première intention à l'échelle nationale. Le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine par rapport à tous les isolats testés est passé de 59 en 2000 (1,3 %) à 1 068 en 2010 (35,9 %).
- Entre 2006 et 2010, on a noté une hausse de la proportion des isolats classés dans la catégorie « *Neisseria gonorrhoeae* présentant une résistance à médiation chromosomique », tandis que la proportion de toutes les souches présentant une résistance à médiation plasmidique était plutôt faible.
- L'un des défis auxquels doivent faire face les laboratoires qui surveillent la résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae* est l'abandon du recours aux cultures (nécessaires pour la réalisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens) au profit du test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic de la gonorrhée.
- En 2012, une étude sentinelle pilote sur les pratiques et les activités de surveillance en santé publique concernant *N. gonorrhoeae* sera proposée au Canada dans le but de recueillir des données intégrées sur les pratiques, de nature épidémiologique et de laboratoire. Les objectifs de l'étude pilote sont de déterminer les tendances et les caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae* et le taux d'échec thérapeutique associé aux régimes recommandés par les lignes directrices canadiennes relatives aux ITS. Des souches de gonorrhée sensibles et résistantes aux antimicrobiens seront caractérisées pour éclaircir le mode de propagation des souches dans diverses populations au Canada et pour orienter les lignes directrices canadiennes relatives au traitement des infections transmissibles sexuellement.

Introduction

Neisseria gonorrhoeae est l'agent étiologique de la gonorrhée, la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus couramment déclarée au Canada, avec environ 11 000 cas signalés en 2010 (1). Les taux déclarés de gonorrhée ont pratiquement doublé depuis 1997, passant de 14,9 pour 100 000 habitants à 33,4 pour 100 000 habitants (taux prévu) en 2010 (1). Bien que le nombre de cas déclarés continue d'augmenter, le nombre de cultures disponibles, nécessaires pour la réalisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens, est à la baisse en raison de l'abandon du recours aux cultures au profit du test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic de la gonorrhée (figure 1). Le contrôle et le traitement de cette infection sont rendus plus compliqués par la capacité de *N. gonorrhoeae* d'évoluer et de développer une résistance à bon nombre d'antibiotiques utilisés pour la traiter, y compris les pénicillines, les tétracyclines, les macrolides et les quinolones (2,3). Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) surveille la sensibilité aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae* depuis 1985, et ces résultats contribuent à enrichir les Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement en ce qui concerne le traitement de la gonorrhée.

Méthodes

Les souches de *N. gonorrhoeae* détectées par culture ont été transmises au LNM par des cliniques de traitement des infections transmises sexuellement et par des laboratoires provinciaux de santé publique pour l'évaluation de leur résistance aux antimicrobiens (tableau 1). Ces données indiquent le pourcentage d'isolats soumis dans le cadre des tests de résistance dans différentes provinces du Canada et le pourcentage global d'isolats résistants à au moins un antibiotique.

Les laboratoires provinciaux envoient des isolats au LNM s'ils décèlent une résistance à au moins un antibiotique ou s'ils n'effectuent aucune évaluation de la sensibilité aux antimicrobiens. L'envoi d'isolats est volontaire et n'est pas normalisé à l'échelle nationale. L'interprétation globale des résultats est difficile en raison des limites liées aux isolats disponibles pour les tests. Par conséquent, pour calculer la proportion de souches résistantes, on a utilisé comme dénominateur le nombre total d'isolats cultivés dans chaque province. Afin de normaliser les tests de sensibilité effectués par les différents laboratoires, on a procédé à des vérifications de compétence deux fois par année. On a déterminé la concentration minimale inhibitrice ou CMI (la concentration minimale d'antibiotique qui inhibe la croissance du microorganisme) à l'aide de la méthode de dilution en gélose et les interprétations ont été formulées à partir des critères établis par le Clinical Laboratory Standards Institute (tableau 2). Les définitions correspondant à la caractérisation de la résistance sont indiquées au tableau 3. De plus, tous les isolats ont été caractérisés par auxotypage, analyse du profil plasmidique, production de la β -lactamase et présence du déterminant *tetM*.

Des isolats de *N. gonorrhoeae* ont également été analysés par génotypage moléculaire à l'aide de la méthode NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multiantigen

sequence type) (4), qui allie l'amplification du gène de la porine (*por*) et du gène de la protéine B liant la transferrine (*tbpB*). Les séquences d'ADN des deux brins ont été modifiées, assemblées et comparées au moyen du logiciel de DNASTar Inc. Les séquences obtenues ont été soumises au site Web NG-MAST (<http://www.ng-mast.net/>) en vue de la détermination des séquences types.

Tableau 1. Nombre d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM pour chaque province, de 2006 à 2010

Province	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Colombie-Britannique	86	95	104	183	256	724
Alberta	96	189	55	91	166	597
Saskatchewan	39	34	1	30	11	115
Manitoba	53	2	3	3	11	72
Ontario	855	705	539	383	383	2 865
Québec	392	391	230	216	338	1 567
Nouveau-Brunswick	2	8	5	4	9	28
Nouvelle-Écosse	0	0	0	2	69	71
Terre-Neuve-et-Labrador	9	14	10	2	7	42
Nombre total d'isolats testés au LNM	1 532	1 438	947	914	1 250	6 081
Nombre total d'isolats viables pouvant être testés	1 528	1 432	947	913	1 233	6 053
Nombre total d'isolats résistants à au moins un antibiotique	1 472	1 395	929	873	1 138	5 807
Nombre total d'isolats testés dans l'ensemble des provinces*	4 201	4 275	3 907	3 106	2 970	18 459
Pourcentage d'isolats résistants à au moins un antibiotique	35,0 %	32,6 %	23,8 %	28,1 %	38,3 %	31,4 %
Pourcentage du nombre total de cas testés	37,1 %	36,0 %	30,7 %	27,8 %	27,0 %**	31,7 %
Nombre total de cas signalés au Canada	11 334	11 873	12 723	11 178	11 000**	58 108

* Le nombre total d'isolats testés par les laboratoires provinciaux est utilisé comme dénominateur dans tous les calculs sur le pourcentage de résistance aux antimicrobiens.

** Le nombre de cas déclarés en 2010 et le pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés sont des données préliminaires.

Tableau 2. Critères de résistance aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae*

Références interprétatives de la CMI utilisées pour déterminer les plages de concentrations d'antibiotique dans le milieu de culture à utiliser pour tester *N. gonorrhoeae* conformément aux recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute (5), sauf pour ce qui concerne l'érythromycine (6) et l'azithromycine (7, 8).

Antibiotique	Concentrations à l'essai recommandées Intervalles (mg/L)	Référence interprétative de la CMI (mg/L)				Source de l'antibiotique
		S	NS	I	R	
Pénicilline	0,004 – 128,0	≤ 0,06		0,12- 1,0	≥ 2,0	Sigma #P 7794
Tétracycline	0,064 – 64,0	≤ 0,25		0,5 – 1,0	≥ 2,0	Sigma #T 3383
Érythromycine	0,032 – 32,0	≤ 1,0			≥ 2,0	Sigma #E 5389
Spectinomycine	4,0 – 256,0	≤ 32,0		64	≥ 128,0	Sigma #S 9007
Ciprofloxacine	0,001 – 64,0	≤ 0,06		0,12 – 0,5	≥ 1,0	Bayer Health Care
Ceftriaxone	0,000125 – 2,0	≤ 0,25	≥ 0,5			Sigma #C 5793
Céfixime	0,00025 – 2,0	≤ 0,25	≥ 0,5			Wyeth – Ayerst
Azithromycine	0,016 – 32,0	≤ 1,0			≥ 2,0	Pfizer

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant, NS = Non sensible

Tableau 3. Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae*

Caractérisation		Définition
NGPP	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> producteur de pénicillinase	CMI Pén ≥ 2,0 mg/L, positif pour β-lactamase, plasmide β-lactamase (plasmide de 3,05, 3,2 ou 4,5 MDa)
NGRT	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét ≥ 16,0 mg/L, plasmide de 25,2 MDa, positif pour PCR de <i>TetM</i>
NGRC	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une résistance à médiation chromosomique	CMI Pén ≥ 2,0 mg/L, CMI Tét ≥ 2,0 mg/L mais ≤ 8,0 mg/L, et CMI Éry ≥ 2,0 mg/L
NGRC probable	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant probablement une résistance à médiation chromosomique	Une des valeurs de CMI de Pén, Tét, Éry = 1 mg/L, les 2 autres ≥ 2,0 mg/L
RPén	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la pénicilline	CMI Pén ≥ 2,0 mg/L, négatif pour β-lactamase
RTét	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét ≥ 2,0 mg/L mais ≤ 8,0 mg/L
RÉry	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'érythromycine	CMI Éry ≥ 2,0 mg/L
RCip	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la ciprofloxacine	CMI Cip ≥ 1,0 mg/L
Raz	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'azithromycine	CMI Az ≥ 2,0 mg/L
RSpec	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la spectinomycine	R Spec ≥ 128 mg/L
NSCx	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> non sensible à la ceftriaxone	CMI Cx ≥ 0,5 mg/L
NSCé	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> non sensible au céfixime	CMI Cé ≥ 0,5 mg/L

Résultats et analyse

Sur les 6 053 isolats viables testés au LNM entre 2006 et 2010, 5 807 (95,9 %) se sont révélés résistants à au moins un des antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, azithromycine et érythromycine. Au total, 246 isolats (4,1 %) étaient sensibles à tous ces antibiotiques. En 2010, 38,3 % (1 138 sur 2 970) de l'ensemble des isolats de *N. gonorrhoeae* testés dans chaque province et territoire au Canada se sont révélés résistants à au moins un antibiotique (figure 1). La caractérisation de chaque isolat de *N. gonorrhoeae* résistant est présentée au tableau 4.

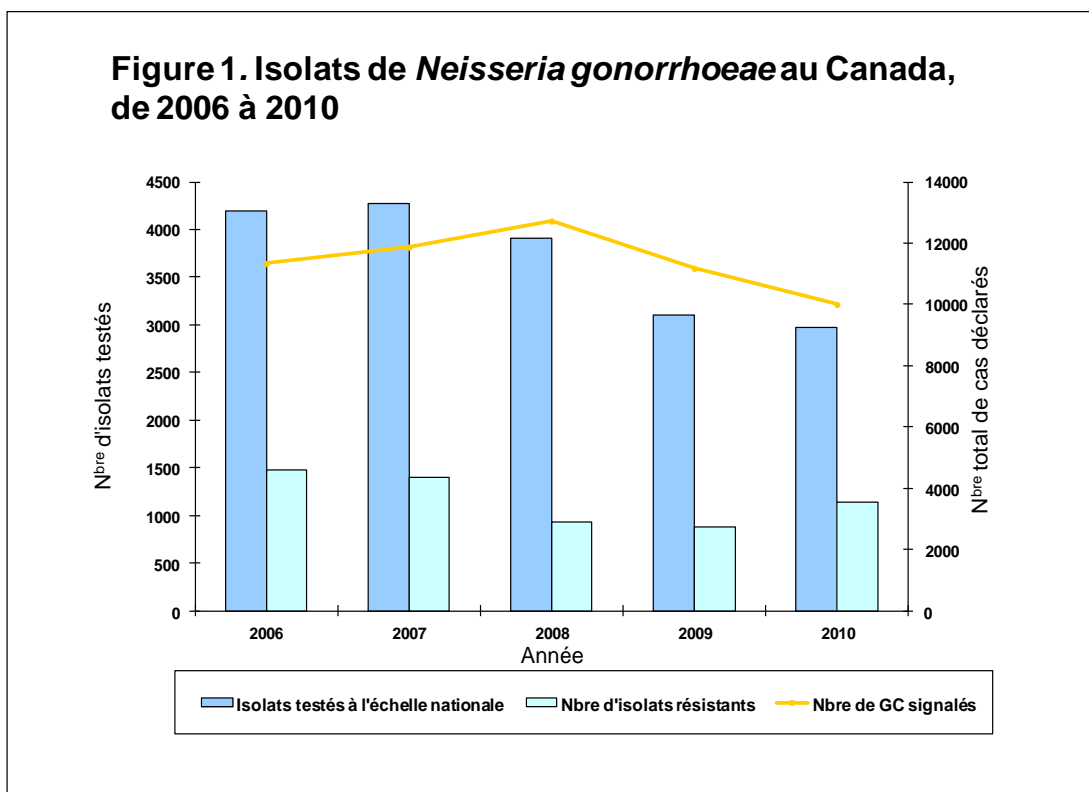
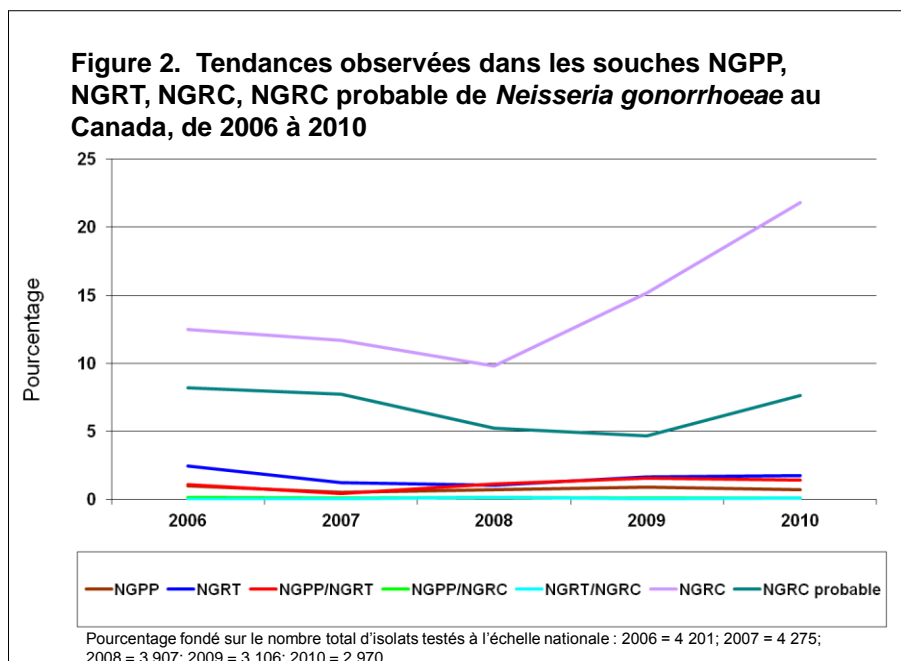


Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au Laboratoire national de microbiologie, de 2006 à 2010

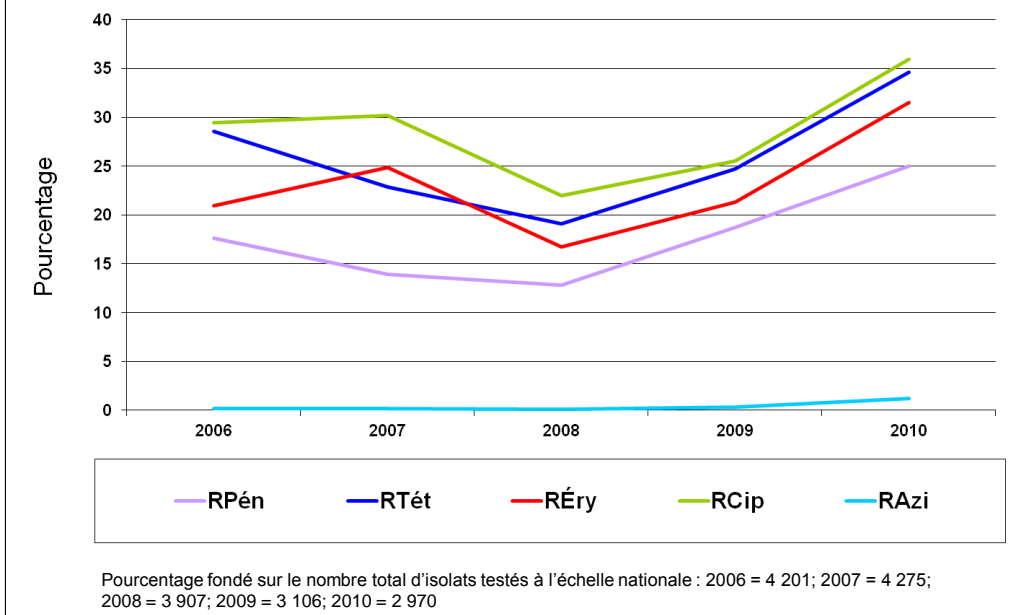
Caractérisation		2006	2007	2008	2009	2010	Totaux
Résistance à médiation plasmidique	NGPP	26	12	10	8	7	63
	NGPP/RCip	3	3	13	11	10	40
	NGPP/RÉry	0	1	3	2	1	7
	NGPP/RÉry/RCip	0	0	0	0	1	1
	NGPP/RTéT	10	6	1	3	1	21
	NGPP/RTéT/RCip	2	0	0	2	1	5
	NGPP/NGRC	5	3	0	0	0	8
	NGPP/NGRC/RCip	0	0	5	3	3	11
	NGPP/NGRT	10	4	10	11	0	35
	NGPP/NGRT/RCip	31	9	31	33	32	136
	NGPP/NGRT/RÉry	0	0	0	1	0	1
	NGPP/NGRT/RCip/RÉry	4	4	4	4	9	25
	NGPP/NGRT/RAzi/RCip/RÉry	0	1	0	2	1	4
	NGRT	84	37	29	28	12	190
	NGRT/RCip	12	11	8	12	22	65
	NGRT/RCip/RÉry	1	3	3	4	11	22
	NGRT/RÉry	5	0	0	5	6	16
	NGRT/RCip/RPén	0	1	1	0	0	2
	NGRT/NGRC/RCip	0	2	5	2	2	11
	Total	193	97	123	131	119	663
Résistance à médiation chromosomique	RAzi/RÉry	3	0	0	0	21	24
	RAzi/RÉry/RTéT	0	2	0	1	2	5
	RAzi/RCip/RÉry	0	1	0	0	0	1
	NSCé/RCip	0	1	0	0	0	1
	NSCé/RCip/RÉry	0	0	1	0	0	1
	RCip	163	161	87	40	55	506
	RCip/RÉry	54	214	62	37	11	378
	RCip/RÉry/RTéT	22	28	8	8	15	81
	RCip/RPén	6	0	2	0	0	8
	RCip/RTéT	100	34	48	26	27	235
	RÉry	7	2	0	1	0	10
	RÉry/RTéT	16	0	0	0	3	19
	RPén	2	0	1	1	0	4
	RPén/RTéT	0	3	2	0	0	5
	RTéT	37	23	9	9	9	87
	NGRC	6	3	3	3	3	18
	NGRC/RAzi/RCip	2	2	4	8	10	26
	NGRC/RCip	514	494	375	462	634	2 479
	NGRC/RAzi	3	0	0	0	1	4
	NGRC probable	24	11	5	6	4	50
	NGRC probable/RAzi/RCip	0	1	1	0	2	4
	NGRC probable/RCip	320	318	198	140	221	1 197
	Souche sensible	56	37	18	40	96	246
Total	1 335	1 335	824	782	1 114	5 390	
Contamination ou absence de croissance	4	6	0	1	12	23	
Total	1 532	1 438	947	914	1 245	6 076	

Entre 2006 et 2010, on a noté une hausse de la proportion des isolats classés dans la catégorie « *Neisseria gonorrhoeae* présentant une résistance à médiation chromosomique (NGRC) », tandis que celle de toutes les souches présentant une résistance à médiation plasmidique (NGPP, NGRT et NGPP/NGRT) était relativement faible, comme le montre la figure 2. Le taux d'isolats de NGRC a augmenté, passant de 12,5 % en 2006 (525 isolats sur 4 201) à 21,8 % en 2010 (648 isolats sur 2 970) et 7,6 % des isolats ont été classés dans la catégorie des souches NGRC probable. Durant la même période, le taux d'isolats de NGPP est demeuré stable à 0,9 % (41 isolats sur 4 201) par rapport à 0,7 % (21 sur 2 970). Le taux d'isolats de NGRT a diminué légèrement de 2,4 % (102 isolats sur 4 201) en 2006 à 1,7 % (51 isolats sur 2 970) en 2010 (figure 2).



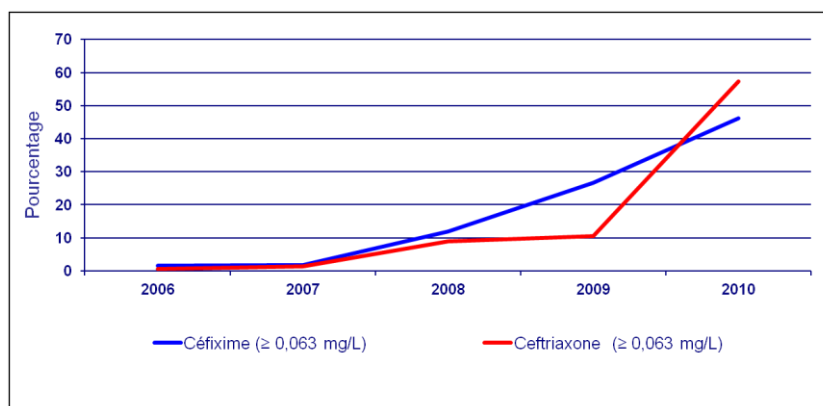
La résistance à l'érythromycine chez *N. gonorrhoeae* continue d'augmenter. En 2006, seulement 20,9 % (879 isolats sur 3 619) des isolats se sont révélés résistants à l'érythromycine comparativement à 31,5 % (936 isolats sur 2 970) en 2010. Sur les 936 isolats résistants à l'érythromycine caractérisés en 2009, tous étaient également résistants à au moins un autre antibiotique. Les souches présentant une CMI plus élevée pour l'érythromycine avaient également une CMI plus élevée pour l'azithromycine. Le taux de résistance à la pénicilline a connu une hausse, passant de 17,6 % (739 isolats sur 4 201) en 2006 à 25,1 % (744 isolats sur 2 970) en 2010. On a observé une augmentation du taux de résistance à la tétracycline, qui est passé de 28,6 % (1 201 isolats sur 4 201) en 2006 à 34,6 % (1 028 isolats sur 2 970) en 2010 (figure 3).

Figure 3. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au Canada, de 2006 à 2010



Sur les 6 053 isolats viables testés au LNM entre 2006 et 2010, aucun ne s'est révélé résistant à la spectinomycine ou à la ceftriaxone. Dans le cas de deux isolats (un en 2007 et un en 2008), la CMI du céfixime était de 0,5 mg/L, c'est-à-dire qu'elle ne dénotait aucune sensibilité, selon les critères du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). En 2010, on a relevé 708 isolats présentant une CMI avoisinant la non-sensibilité à l'égard de la ceftriaxone (comprend des CMI $\geq 0,063$ mg/L, soit dans un intervalle de trois dilutions de la référence interprétative de non-sensibilité du CLSI [$\geq 0,5$ mg/L]) et 570 isolats présentant une CMI avoisinant la non-sensibilité à l'égard du céfixime (figure 4).

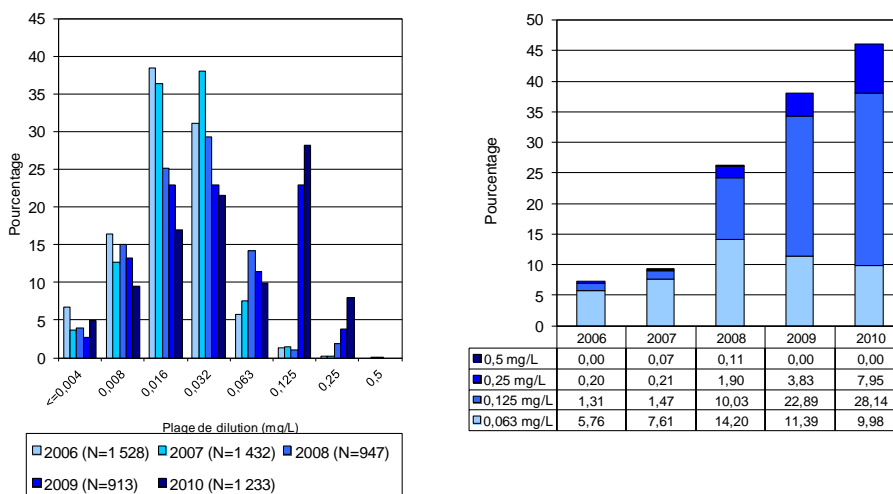
Figure 4. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2006 à 2010 présentant une CMI avoisinant la non-sensibilité à l'égard du céfixime et de la ceftriaxone



Les pourcentages sont calculés en prenant pour dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (aussi bien les isolats résistants que les isolats sensibles). 2006, N = 525; 2007, N = 432; 2008, N = 947; 2009, N = 913; 2010, N = 233

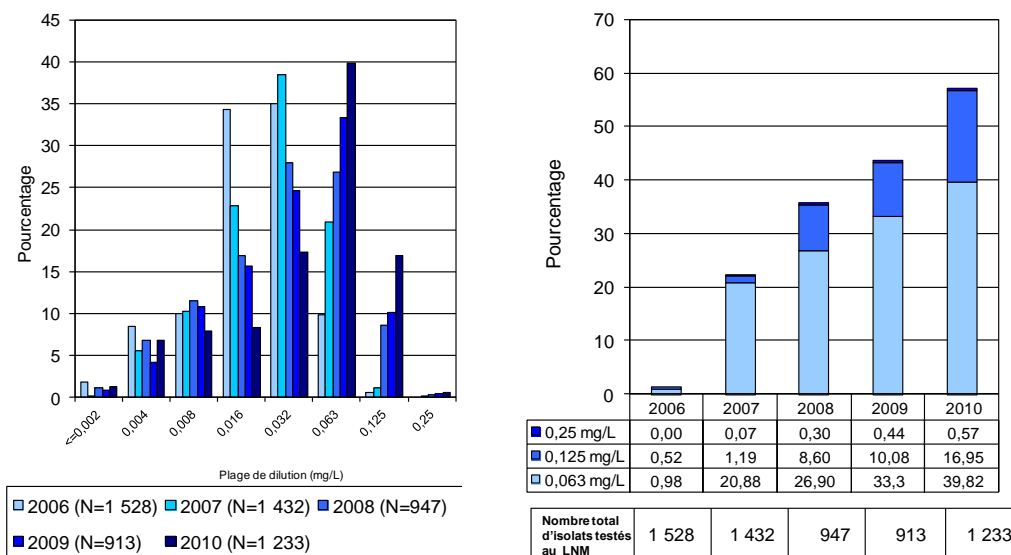
Les CMI des céphalosporines de la 3^e génération ont augmenté au fil des ans. On a observé une tendance au déplacement vers la « droite » des CMI modales du céfixime, de 0,016 mg/L en 2006 à 0,125 mg/L en 2010. On a aussi observé une tendance au déplacement des CMI modales de la ceftriaxone, de 0,016/0,032 mg/L en 2006 à 0,063 mg/L en 2010 (figures 5 et 6). D'après des données préliminaires, la tendance au déplacement vers la « droite » des CMI s'est poursuivie en 2011 (données non indiquées). Ces résultats indiquent que les CMI de ces céphalosporines de la 3^e génération augmentent au fil des ans.

Figure 5. Tendances observées dans la sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2006 à 2010



Les pourcentages sont calculés en prenant pour dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (aussi bien les isolats résistants que les isolats sensibles).

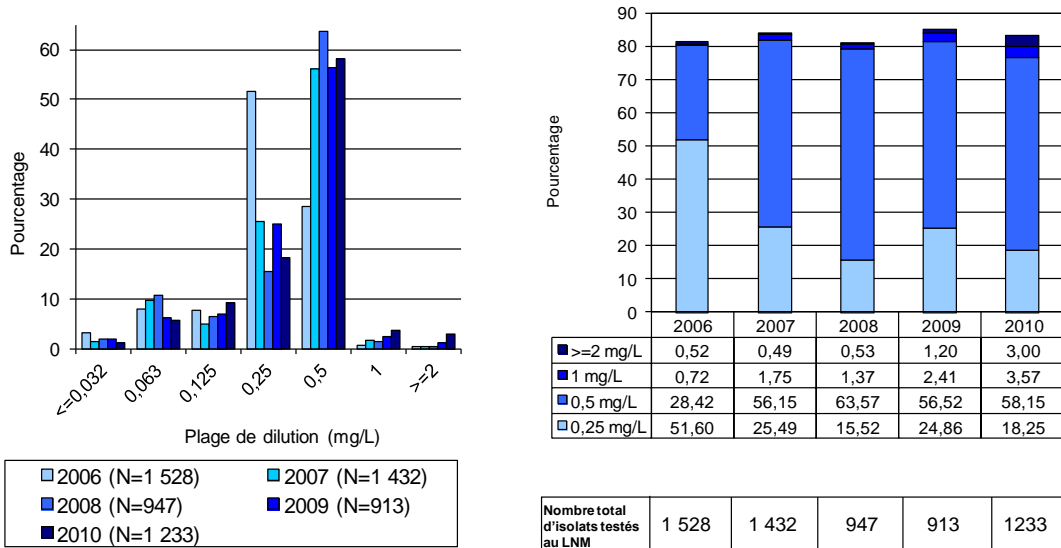
Figure 6. Tendances observées dans la sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2006 à 2010



Les pourcentages sont calculés en prenant pour dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (aussi bien les isolats résistants que les isolats sensibles).

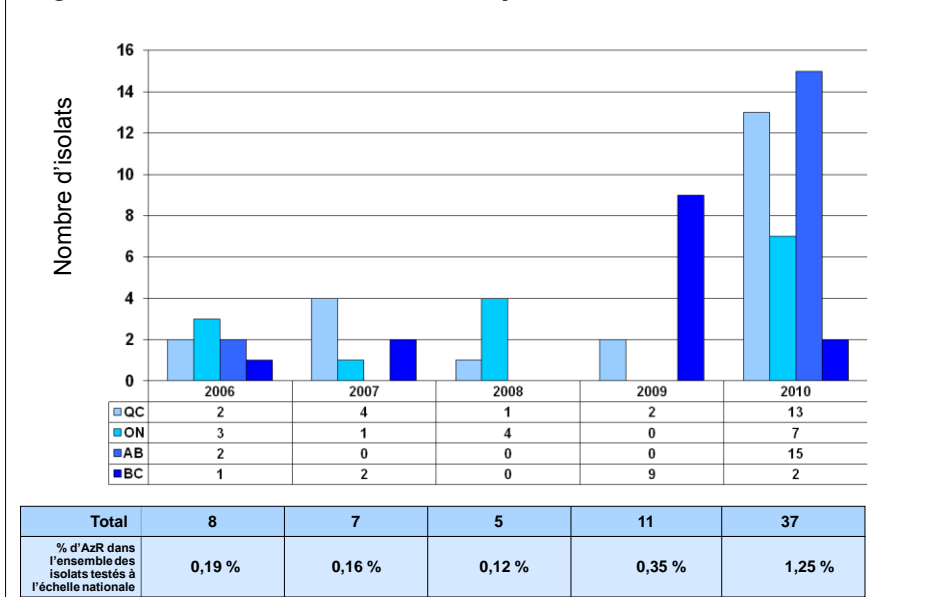
Le mode des CMI de l'azithromycine est passé de 0,25 mg/L en 2006 à 0,5 mg/L en 2010 (figure 7). Le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine par rapport à tous les isolats testés est passé de 8 en 2006 (0,19 %) à 37 en 2010 (1,25 %). Globalement, une résistance à l'azithromycine a été observée chez 0,37 % (68 isolats sur 18 459) de toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées entre 2006 et 2010. Chacun des 68 isolats résistants à l'azithromycine est également résistants à au moins un autre antibiotique. La distribution des isolats résistants à l'azithromycine au Canada est représentée à la figure 8.

Figure 7. Tendances observées dans la sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2006 à 2010



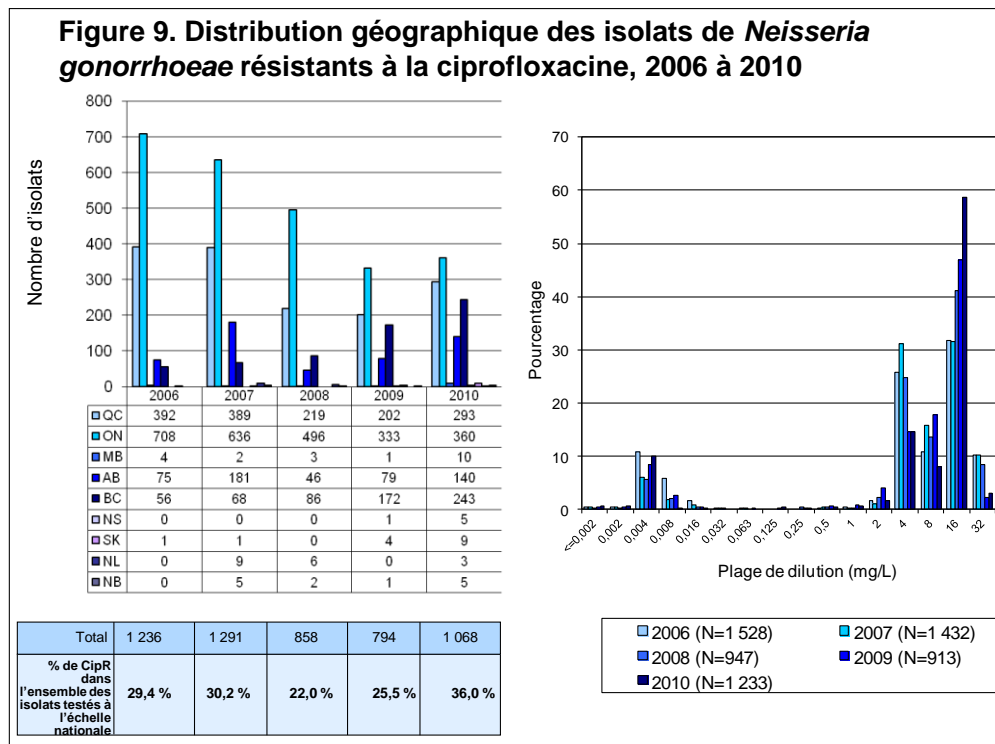
Les pourcentages sont calculés en prenant pour dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (aussi bien les isolats résistants que les isolats sensibles).

Figure 8. Distribution géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine, 2006 à 2010



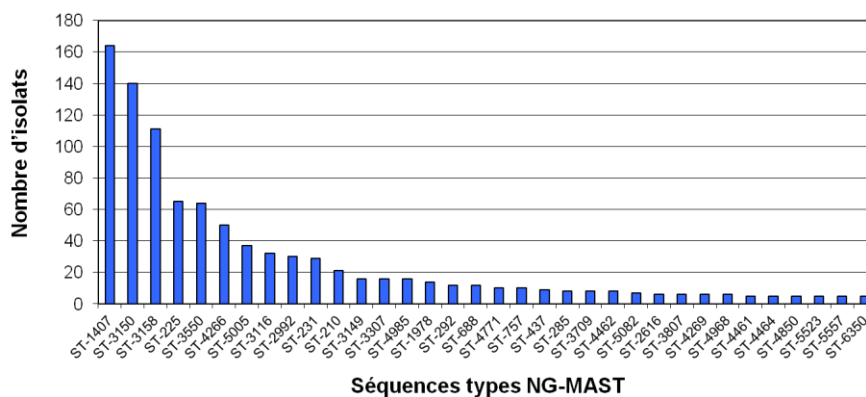
Une résistance à la ciprofloxacine a été observée chez 28,4 % (5 247 isolats sur 18 459) de toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées entre 2006 et 2010. Le nombre d'isolats est passé de 59 en 2000 (1,3 %) à 1 068 en 2010 (36,0 %); les pourcentages pour chaque province sont représentés à la figure 9. On a observé un

déplacement important du mode des CMI de la ciprofloxacine, de 0,008 mg/L en 2004 à 4,0 mg/L en 2006; le mode des CMI est de 16,0 mg/L en 2010. Sur les 1 068 isolats résistants à la ciprofloxacine caractérisés en 2010, 94,9 % (n = 1 013) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique; 704 (65,9 %) étaient de type NGRC.



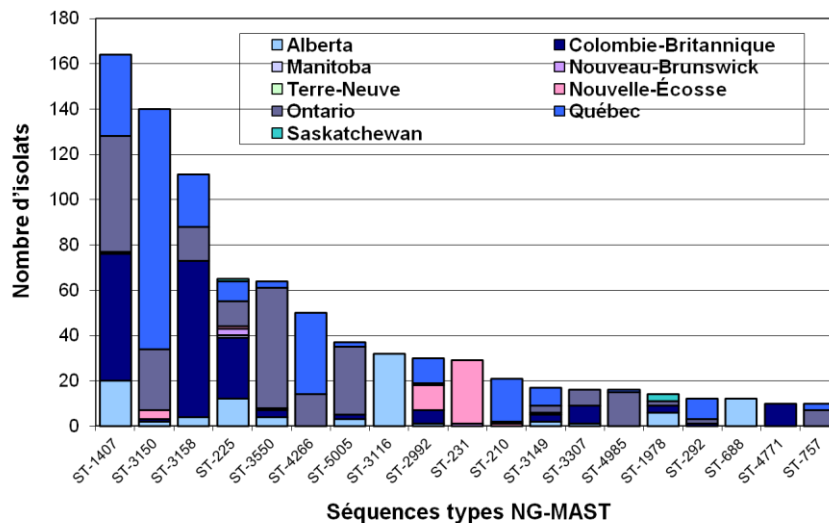
Le génotypage moléculaire au moyen de la méthode NG-MAST offre un degré élevé de distinction entre les différents isolats. En 2010, les séquences types les plus courantes étaient les ST-1407, ST-3150 et ST-3158, à raison de 13,3 %, de 11,3 % et de 9,0 % respectivement (figure 10). Ces séquences ont également été observées au cours des années précédentes au Canada et revêtent un intérêt particulier parce qu'elles ont été définies dans d'autres pays comme des isolats dont la CMI dénote une sensibilité réduite aux céphalosporines de la 3^e génération. La ST-1407 a été signalée en Angleterre (9, 10), aux É.-U. (11), en Australie (12) et en Suède (13). La ST-3158, étroitement apparentée à la ST-1407, a été signalée en Australie (12) et en Suède (13). La distribution des ST dans les provinces est représentée aux figures 11 et 12. La ST-1407 a été signalée dans cinq provinces, à savoir la C.-B. (34,1 %), l'Ont. (31,1 %), le Qc (22,0 %), l'Alb. (12,2 %) et le N.-B. (0,6 %). La ST-3150, la deuxième séquence type en importance, a été principalement signalée au Qc (75,0 %), de même qu'en Ont. (19,3 %), en N.-É. (2,8 %), en Alb. (1,4 %) et en C.-B. (0,7 %). La ST-3158 a été principalement signalée en C.-B. (62,2 %), de même qu'en Ont. (13,5 %), au Qc (20,7 %) et en Alb. (3,6 %).

Figure 10. Distribution des séquences types courantes NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM, 2010; N = 1 233

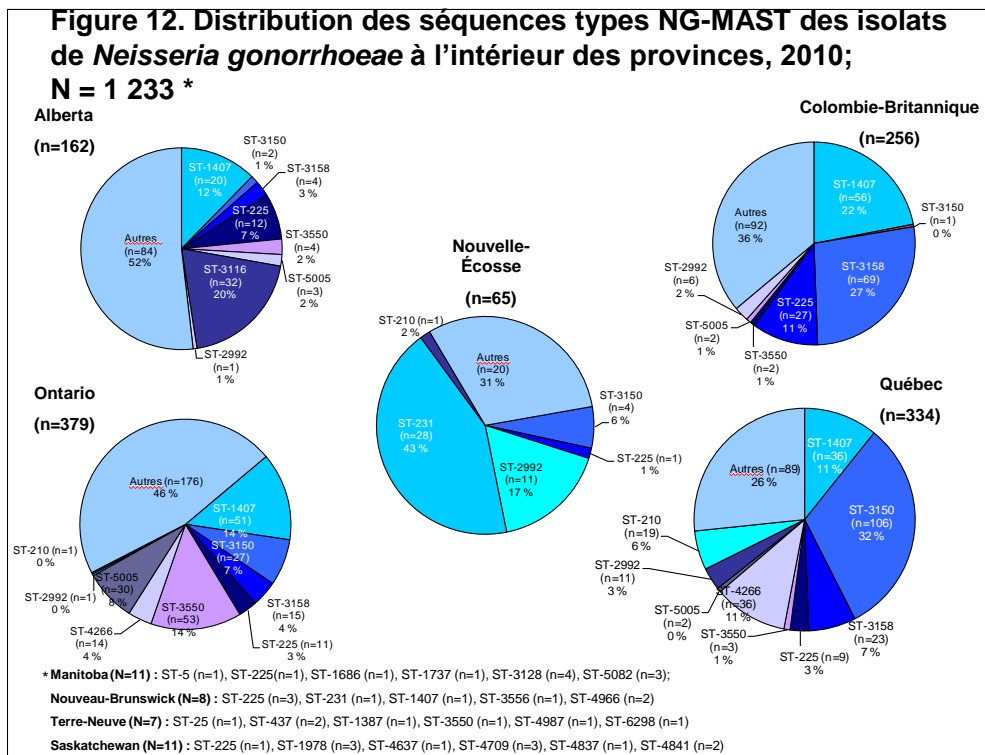


Les isolats qui restent (n = 290) se répartissent entre 215 séquences types (ST) associées chacune à 1 à 4 isolats.

Figure 11. Distribution des séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* à l'intérieur des provinces, 2010; N = 1 233

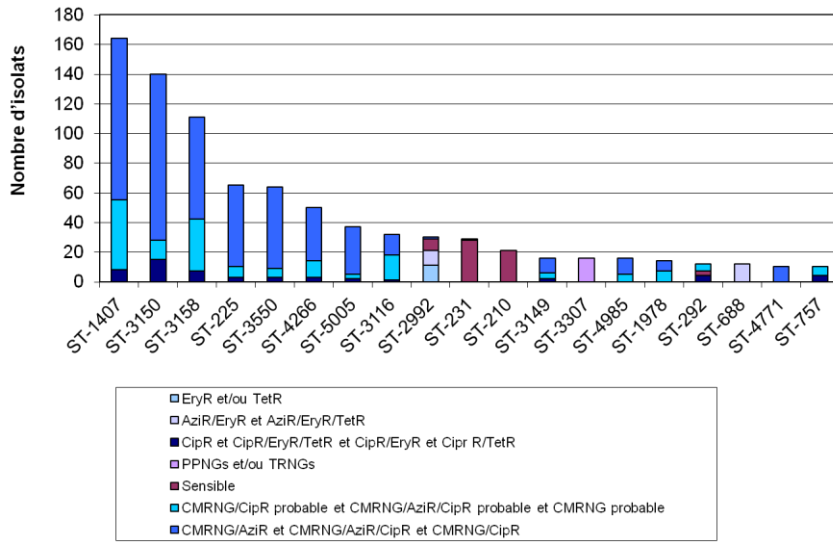


Les isolats qui restent (n = 384) se répartissent entre 230 séquences types (ST) associées chacune à 1 à 9 isolats.



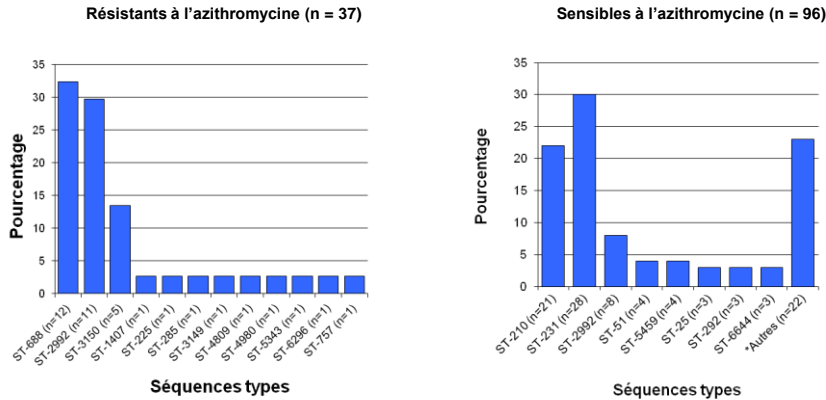
La figure 13 décrit la distribution des caractérisations de la résistance des diverses ST. Les ST les plus courantes étaient associées à un profil de multirésistance, notamment NGRC / NGRC probable, ainsi que RCip ou Razi. Les ST associées aux isolats Razi sont présentées à la figure 14. La ST-688 est la plus fréquente et est suivie de la ST-2992 et de la ST-3150, à raison de 32,4 %, 29,7 % et 13,5 %, respectivement. Parmi tous les isolats sensibles analysés, la ST-231 (29,8 %) était la plus fréquente et était suivie de la ST-210 (22,3 %) et de la ST-2992 (8,5 %) (figure 14). Chez les isolats dont la CMI s'approchait d'une non-sensibilité vis-à-vis du céfixime et de la ceftriaxone, les séquences types les plus fréquentes étaient la ST-1407 (27,4 % et 22,0 %, respectivement) et la ST-3158 (19,1 % et 14,4 %, respectivement) (figure 15).

Figure 13. Distribution des caractérisations de la résistance des diverses séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae*, 2010; N = 849*



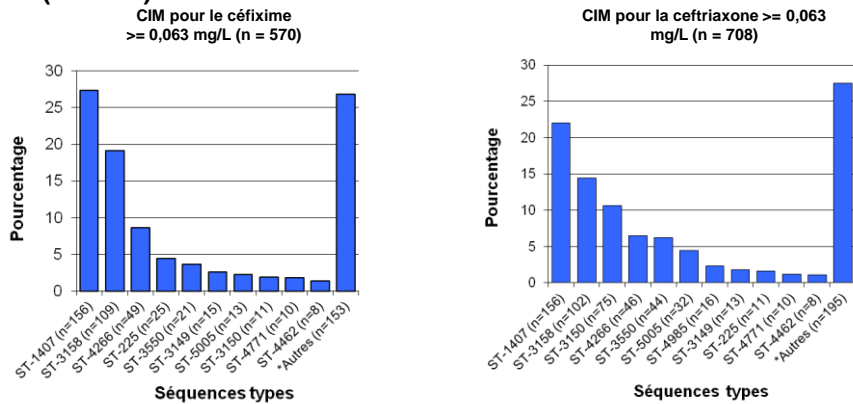
*Les isolats qui restent (n = 384) se répartissent entre 230 séquences types (ST) associées chacune à 1 à 9 isolats et présentent divers profils de résistance/sensibilité.

Figure 14. Séquences types NG-MAST des isolats résistants (N = 37) et des isolats sensibles (N = 96) à l'azithromycine



*Les « autres » séquences types sont associées chacune à 1 ou 2 isolats.

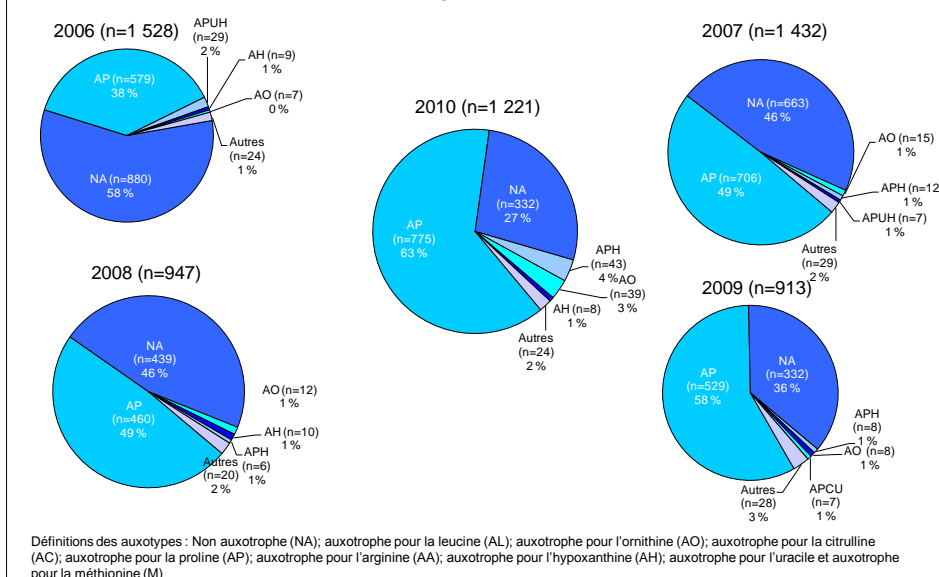
Figure 15. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une CMI avoisinant la non-sensibilité ($\geq 0,063$ mg/L) à l'égard du céfixime (N = 570) et de la ceftriaxone (N = 708)



** Les « autres » séquences types sont associées chacune à 8 isolats ou moins.

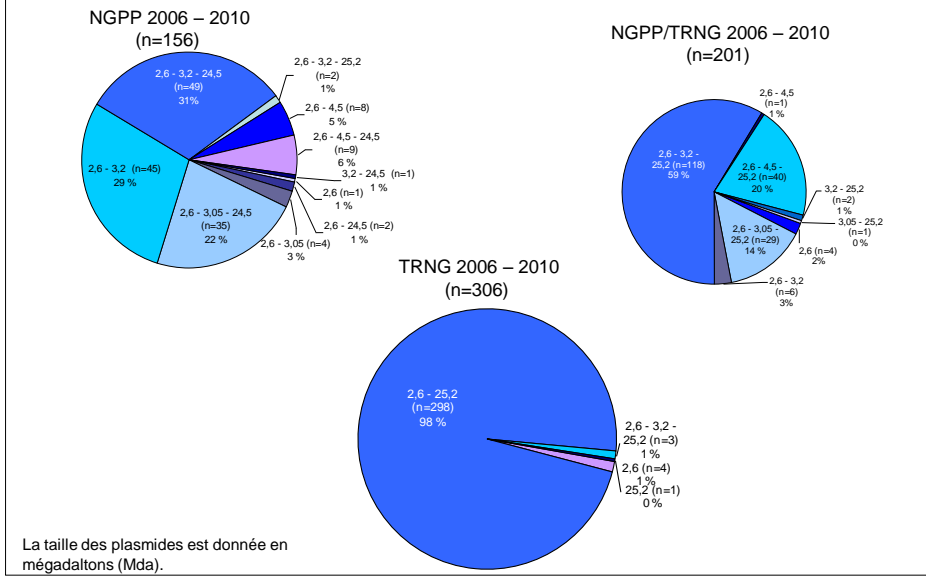
Les auxotypes des isolats ont aussi été déterminés. L'auxotrophie pour la proline (AP) était l'auxotype le plus fréquent en 2007, en 2008 et en 2009, à raison de 49,3 %, 48,6 % et 58,1 %, respectivement. En 2010, le taux d'isolats présentant une auxotrophie pour la proline est passé à 63,4 %, et le taux d'isolats non auxotrophes (NA) était de 27,3 %. En 2010, divers autres auxotypes ont également été caractérisés à une fréquence peu élevée, dont l'auxotrophie pour la proline et l'hypoxanthine (APH) à 3,5 %, l'auxotrophie pour l'ornithine (AO) à 3,2 % et l'auxotrophie pour l'hypoxanthine (AH) à 0,7 % (figure 16).

Figure 16. Distribution des auxotypes des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM, 2006 à 2010



Le profil plasmidique des isolats de NGPP, de NGRT et de NGPP/NGRT est présenté à la figure 17. Le gène de la β -lactamase était codé dans trois types de plasmides : un de 3,05 mégadaltons (MDa), un de 3,2 MDa et un de 4,5 MDa. Le plasmide de 3,2 MDa était le plus fréquent parmi les 156 souches de NGPP isolées entre 2006 et 2010, à 62,2 %; venaient ensuite le plasmide de 3,05 MDa, à 25,0 %, et le plasmide de 4,5 MDa, à 10,9 %. Ces plasmides coexistaient avec le plasmide cryptique de 2,6 MDa, et parfois avec le plasmide de conjugaison de 24,5 MDa. Le plasmide de 3,2 MDa est également le plasmide codant la β -lactamase le plus fréquent dans les souches NGPP/NGRT, à raison de 62,7 %. Le plasmide de 25,2 MDa codant la résistance à la tétracycline (*TetM*) coexistait avec le plasmide cryptique chez la plupart des souches de NGRT et de NGPP/NGRT. Parmi les isolats de NGRT testés entre 2006 et 2010, 97,4 % renfermaient le plasmide de 2,6 MDa et le plasmide de 25,2 MDa. Entre 2006 et 2010, les isolats de NGRT représentaient 76,5 % des isolats dont la résistance était médiée par un plasmide (507 sur 663 souches de NGPP, de NGPP/NGRT de NGRT).

Figure 17. Distribution des plasmides à l'intérieur des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM, 2006 à 2010



Conclusion

Bien que la pénicilline et la tétracycline n'aient pas été utilisées depuis de nombreuses années dans le traitement de la gonorrhée, l'identification des phénotypes de résistance à la pénicilline facilite la surveillance de la sensibilité aux céphalosporines de la 3^e génération, car ces isolats sont également associés à une CMI élevée de la ceftriaxone et du céfixime. Malgré les difficultés mentionnées à la section « Méthodes » au sujet de la représentativité et de l'interprétation des données, il importe de surveiller de façon continue la sensibilité aux antimicrobiens et les séquences types de *N. gonorrhoeae*, afin de suivre les changements des caractéristiques et de la fréquence des populations d'isolats résistants et leur propagation dans l'ensemble du pays dans le but d'orienter les recommandations en matière de traitement. Ces données sur la surveillance seront utilisées dans la version actuelle et dans les versions futures des lignes directrices canadiennes en matière de traitement afin de fournir les informations les plus utiles pour traiter l'infection à *N. gonorrhoeae* et de réduire la propagation et le taux de résistance des microorganismes visés. Cette surveillance est particulièrement importante étant donné que les tests moléculaires sont devenus la méthode la plus couramment utilisée pour détecter les cas d'infection à *N. gonorrhoeae* au Canada et qu'ils ne fournissent pas de données sur la sensibilité aux antimicrobiens.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada, Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Division des infections acquises dans la collectivité. Cas déclarés d'ITS à déclaration obligatoire du 1^{er} janvier au 30 juin 2009 et du 1^{er} janvier au 30 juin 2010 et leurs taux annuels correspondants du 1^{er} janvier au 31 décembre 2009 et 2010. 2010. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/stdcases-casmts/index-fra.php>.
2. Barry, PM and Klausner, JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:555–577.
3. Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhea: some possible remedies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2006;4:619-628.
4. Martin IMC, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 2004;189:1497-1505.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-First Informational Supplement M100-S21 vol. 31. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, 2011.
6. Ehret JM, Nims LJ, Judson FN. A clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with *in vitro* resistance to erythromycin and decreased susceptibility to azithromycin. *Sex Transm Dis* 1996;23:270-272.
7. Tapsall JW, Shultz TR, Limnios EA, et al. Failure of azithromycin therapy in gonorrhea and discorrelation with laboratory test parameters. *Sex Transm Dis* 1998;25:505-508.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual report 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, March 2009. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/std/GISP2007/>.
9. Chisholm SA, Neal TJ, Alawattegama AB, Birley HDL, Howe RA, Ison CA. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:353-358.
10. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011; 16(14):pii=19833. Disponible à l'adresse : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19833>

11. Pandori M, Barry PM, Wu A, et al. Mosaic penicillin-binding protein 2 in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in 2008 in San Francisco, California. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4032-4034.
12. Tapsall JW, Ray S, Limnios A. Characteristics and population dynamics of mosaic *penA* allele-containing *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in Sydney, Australia, in 2007-2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:554-556.
13. Golparian D, Hellmark B, Fredlund H, Unemo M. Emergence, spread and characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with in vitro decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Sweden. *Sex Transm Infect* 2010;86:454-460.