

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

Rapport sommaire annuel de 2011

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 2011**

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 : mars 2013

Cat. : HP57-3/2011F-PDF
ISSN : 2292-2733
Pub. : 130460

REMERCIEMENTS

Auteurs et principaux collaborateurs :

Unité des streptocoques et des ITS

Programme de bactériologie et des maladies entériques

Laboratoire national de microbiologie

Agence de la santé publique du Canada

Pam Sawatzky, Gary Liu, Michelle Boyd, Irene Martin (chef de section)

D^r Michael Mulvey (directeur p. int.)

Autres contributeurs :

Division de la surveillance et de l'épidémiologie

Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections

Agence de la santé publique du Canada

D^r Chris Archibald, Jane Njihia, Stephanie Totten

Division des lignes directrices professionnelles et des pratiques de santé publique

Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections

Agence de la santé publique du Canada

D^r Tom Wong, D^r Margaret Gale-Rowe

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 of Public Health Alberta, Edmonton (Alberta) :

D^r Graham Tipples, 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, Ste-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

Aucune culture de *Neisseria gonorrhoeae* n'a été déclarée ou envoyée au LNM par l'Î.-P.-É., les Territoires du Nord-Ouest, le Nunavut ou le Yukon.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	3
Sommaire	6
Introduction.....	7
Méthodologie	7
Résultats et discussion	11
Conclusion.....	26
Annexe	27
Références.....	28

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Nombre d'isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> analysés en culture par le LNM pour chaque province de 2007 à 2011.....	8
Tableau 2. Données démographiques associées aux isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> analysés au LNM en 2011 (N = 1 158).....	9
Tableau 3. Sites d'isolement clinique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> analysés au LNM en 2011 (N = 1 158)	9
Tableau 4. Critères de résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aux antimicrobiens	9
Tableau 5. Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aux antimicrobiens	10
Figure 1. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> analysés au Canada de 2007 à 2011	11
Tableau 6. Caractérisation de l'ensemble des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> envoyés au LNM de 2007 à 2011.....	12
Figure 2. Tendances concernant les souches de NGPP, de NGRT, de NGRC et de NGRC probable de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2007 à 2011	14
Figure 3. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> analysés au Canada de 2007 à 2011.....	15

Figure 4. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM entre 2007 et 2011 présentant une sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone	16
Figure 5. Tendances concernant la sensibilité au céfixime des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2007 à 2011	17
Figure 6. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite au céfixime de 2007 à 2011	17
Figure 7. Tendances concernant la sensibilité à la ceftriaxone des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2007 à 2011	18
Figure 8. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone de 2007 à 2011	18
Figure 9. Tendances concernant la sensibilité à l'azithromycine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2007 à 2011	19
Figure 10. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à l'azithromycine de 2007 à 2011	19
Figure 11. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à la ciprofloxacine de 2007 à 2011	20
Figure 12. Fréquence, selon la séquence type obtenue par la méthode NG-MAST, des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM en 2011; N = 1 158	21
Figure 13. Répartition en fonction de la province des séquences types de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> obtenues par la méthode NG-MAST en 2011; N = 1 158	21
Figure 14. Répartition en fonction de la province des séquences types de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> obtenues par la méthode NG-MAST en 2011; N = 1 158	22
Figure 15. Répartition de la caractérisation de la résistance pour chacune des séquences types de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> obtenues par la méthode NG-MAST en 2011; N = 768	23
Figure 16. Séquences types des isolats résistants (n = 13) et des isolats sensibles (n = 83) à l'azithromycine obtenues par la méthode NG-MAST	23
Figure 17. Séquences types des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite au céfixime ($\geq 0,25$ mg/L), N = 140, et à la ceftriaxone ($\geq 0,125$ mg/L), N = 209, obtenues par la méthode NG-MAST en 2011	24
Figure 18. Répartition en fonction des auxotypes des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2007 à 2011	25
Figure 19. Répartition des plasmides en fonction des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2007 à 2011	26
Annexe Tableau A. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> mis en culture au Canada de 2009 à 2011	27

SOMMAIRE

- Le présent rapport compare les données de surveillance en laboratoire concernant les isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) par des laboratoires de microbiologie provinciaux, entre 2007 et 2011.
- Le taux déclaré de gonorrhée au Canada est en hausse et il a plus que doublé entre 1997 et 2011, passant de 14,9 pour 100 000 à un taux prévu de 33,1 pour 100 000.
- La résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens est un grave problème pour le traitement efficace des infections gonococciques, en raison de la menace pour la santé publique à l'échelle mondiale posée par la gonorrhée multirésistante intraitable. Au fil du temps, *N. gonorrhoeae* a acquis une résistance 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 concentration minimale inhibitrice ou CMI des céphalosporines de 3^e génération. On a observé une tendance au déplacement des CMI modales de la ceftriaxone, de 0,032 mg/L en 2007 à 0,063 mg/L en 2011. On a observé une tendance au déplacement des CMI modales du céfixime, de 0,032 mg/L en 2007 à 0,125 mg/L en 2011.
- En 2011, on a détecté 140 (4,2 %) isolats ayant une sensibilité réduite au céfixime et 209 (6,2 %) isolats ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone, selon les lignes directrices de l'OMS (CMI qui dénote une sensibilité réduite $\geq 0,25$ mg/L pour le céfixime et $\geq 0,125$ mg/L pour la ceftriaxone). La CMI du céfixime était de 0,5 mg/L dans le cas de deux isolats (un en 2007 et un autre en 2008).
- Le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine (CIM ≥ 2 mg/L) est passé de 7 (0,16 %) en 2007 à 13 (0,39 %) en 2011. En 2010, au Canada, on a détecté 37 (1,25 %) isolats résistants à l'azithromycine et 2 (0,07 %) présentant une forte résistance (CIM ≥ 256 mg/L).
- Au Canada, la résistance à la ciprofloxacine de *N. gonorrhoeae* a augmenté à un tel point que cet antibiotique n'est plus recommandé à l'échelle nationale. Le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine est passé de 59 (1,3 %) en 2000 à 1 068 (35,9 %) en 2010. En 2011, on a détecté 985 (29,3 %) isolats résistants à la ciprofloxacine.
- Entre 2007 et 2011, on a noté une hausse de la proportion des isolats classés dans la catégorie « *Neisseria gonorrhoeae* présentant une résistance à médiation chromosomique », tandis que les souches présentant une résistance à médiation plasmidique étaient relativement peu fréquentes.
- 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.
- Il est proposé de procéder à une étude sentinelle pilote sur les pratiques et les activités de surveillance en santé publique concernant *N. gonorrhoeae* au Canada dans le but de recueillir des données intégrées sur les pratiques, ainsi que des données de nature épidémiologique et de laboratoire. Cette étude pilote vise à

déterminer l'évolution et les caractéristiques de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens, l'utilisation des antimicrobiens ainsi que les taux d'échec des traitements recommandés dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*. Des souches de gonorrhée sensibles et des souches 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 à la prise en charge des infections transmissibles sexuellement.

INTRODUCTION

Neisseria gonorrhoeae est l'agent responsable de la gonorrhée, la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus couramment déclarée au Canada; d'après les données préliminaires, 11 397 cas ont été déclarés en 2011 (1). Les taux préliminaires de cas déclarés de gonorrhée ont plus que doublé, passant de 14,9 cas pour 100 000 personnes en 1997 à 33,1 cas pour 100 000 personnes en 2011 (1). Même si le nombre de cas déclarés s'est stabilisé au cours des dernières années, le nombre de cultures disponibles, nécessaires pour la réalisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens, est à la baisse parce qu'on a maintenant recours au test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic de la gonorrhée (figure 1). La lutte contre la gonorrhée et le traitement de cette infection sont compliqués par la capacité de *N. gonorrhoeae* d'évoluer et d'acquérir 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 de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens depuis 1985, et ses résultats contribuent à enrichir les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement* en ce qui concerne le traitement de la gonorrhée.

MÉTHODOLOGIE

En 2011, un total de 1 158 isolats viables de *N. gonorrhoeae* ont été transmis au LNM par des laboratoires provinciaux de santé publique pour l'évaluation de leur résistance aux antimicrobiens dans le cadre du programme national de surveillance passive de *Neisseria gonorrhoeae* (tableau 1). Ces données indiquent le nombre global d'isolats soumis pour une évaluation de leur résistance par les différentes provinces canadiennes ainsi que le pourcentage global d'isolats résistants à au moins un antibiotique. Outre les isolats, des données sur l'âge et le sexe du patient ainsi que sur le siège de l'infection ont également été envoyées au LNM (tableau 2).

Les laboratoires provinciaux envoient des isolats de *N. gonorrhoeae* 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 mis en culture dans chaque province. Afin de normaliser les tests de sensibilité effectués par les différents laboratoires, on procède à des vérifications de compétence deux fois par année. On a déterminé la concentration minimale inhibitrice ou CMI (soit 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 et des critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) applicables à la sensibilité réduite aux céphalosporines (5-8, 14) (tableau 3). Les définitions correspondant à la caractérisation de la résistance sont indiquées au tableau 4 et 5. De plus, tous les isolats ont été caractérisés par auxotypage, analyse du profil plasmidique, production de la β -lactamase et présence du déterminant *tétM*.

Des isolats de *N. gonorrhoeae* ont également été analysés par génotypage moléculaire à l'aide de la méthode NG-MAST [*N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence type] (4), qui allie l'amplification du gène de la porine (*por*) et du gène de la protéine B liant la transferrine (*tbpB*). La séquence d'ADN des deux brins a été modifiée, assemblée et comparée 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 (ST).

Tableau 1. Nombre d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* analysés en culture par le LNM pour chaque province de 2007 à 2011

Province	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Colombie-Britannique	95	104	183	256	176	814
Alberta	189	55	91	166	156	657
Saskatchewan	34	1	30	11	35	111
Manitoba	2	3	3	11	12	31
Ontario	705	539	383	383	428	2 438
Québec	391	230	216	338	282	1 457
Nouveau-Brunswick	8	5	4	9	6	32
Nouvelle-Écosse	0	0	2	69	77	148
Terre-Neuve	14	10	2	7	0	33
Nombre total d'isolats reçus au LNM	1 438	947	914	1 250	1 172	5 721
Nombre total d'isolats viables disponibles aux fins d'analyse de la résistance aux antimicrobiens	1 432	947	913	1 233	1 158	5 683
Nombre total d'isolats résistants à au moins un antibiotique	1 395	929	873	1 138	1 075	5 410
Nombre total d'isolats analysés dans l'ensemble des provinces*	4 275	3 907	3 106	2 970	3 360	17 618
Pourcentage d'isolats résistants à au moins un antibiotique	32,6 %	23,8 %	28,1 %	38,3 %	32,0 %	30,7 %
Pourcentage de cas analysés	36,0 %	30,7 %	27,8 %	27,0 %	29,5 %**	30,1 %
Nombre total de cas déclarés au Canada	11 873	12 723	11 178	11 397	11 394**	58 565

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

** Le nombre de cas déclarés en 2011 et le pourcentage de cas analysés sont considérés comme des données préliminaires.

Tableau 2. Données démographiques associées aux isolats de *Neisseria gonorrhoeae* analysés au LNM en 2011 (N = 1 158)

Âge	Homme	Femme	n.d.	Total
Moins de 15	1	6	0	7
15 - 20	85	70	0	155
21 - 25	203	83	1	287
26 - 35	284	89	1	374
36 - 45	151	33	0	184
45 - 55	88	18	1	107
56 - 65	23	7	2	32
65 +	5	1	0	6
n.d.	2	1	3	6
Total	842	308	8	1 158

Tableau 3. Sites d'isolement clinique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* analysés au LNM en 2011 (N = 1 158)

Site d'isolement	Homme	Femme	Total
Pénis/urètre	261	0	261
Rectum	78	2	80
Gorge	63	17	80
Col de l'utérus	0	77	77
Vagin	0	14	14
Autre	2	4	6
n.d.	438	194	640*
Total	842	308	1 158

*Le sexe n'est pas indiqué pour 8 isolats.

Tableau 4. Critères de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens

Les références interprétatives de la CMI sont utilisées pour déterminer les plages de concentrations d'antibiotique dans le milieu de culture à utiliser pour les analyses de *N. gonorrhoeae* conformément aux recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute (5), sauf pour l'érythromycine (6), l'azithromycine (7, 8), la ceftriaxone et le céfixime (14).

Antibiotique	Plages de concentrations recommandées pour l'analyse (mg/L)	Référence interprétative de la CMI (mg/L)*				Source de l'antibiotique
		S	SR	I	R	
Pénicilline	0,032 – 128,0	≤ 0,06		0,12- 1,0	≥ 2,0	Sigma n° P 7794
Tétracycline	0,064 – 64,0	≤ 0,25		0,5 - 1,0	≥ 2,0	Sigma n° T 3383
Érythromycine	0,032 – 32,0	≤ 1,0			≥ 2,0	Sigma n° E 5389
Spectinomycine	4,0 – 256,0	≤ 32,0		64	≥ 128,0	Sigma n° S 9007
Ciprofloxacine	0,001 – 64,0	≤ 0,06		0,12 - 0,5	≥ 1,0	Bayer Health Care
Ceftriaxone	0,001 – 2,0		≥ 0,125			Sigma n° C 5793
Céfixime	0,002 – 2,0		≥ 0,25			Wyeth - Ayerst
Azithromycine	0,016 – 32,0	≤ 1,0			≥ 2,0	Pfizer

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant, SR = Sensibilité réduite

Tableau 5. Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens

Caractérisation		Définition
NGPP	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> productrice de pénicillinase	CMI Pén \geq 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> résistante à la tétracycline	CMI Tét \geq 16,0 mg/L, plasmide de 25,2 MDa (<i>tétM</i> positif par PCR)
NGRC	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une résistance à médiation chromosomique	CMI Pén \geq 2,0 mg/L, CMI Tét \geq 2,0 mg/L mais \leq 8,0 mg/L et CMI Éry \geq 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 \geq 2,0 mg/L
RPén	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à la pénicilline	CMI Pén \geq 2,0 mg/L, négatif pour β -lactamase
RTét	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à la tétracycline	CMI Tét \geq 2,0 mg/L, mais \leq 8,0 mg/L
RÉry	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à l'érythromycine	CMI Éry \geq 2,0 mg/L
RCip	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à la ciprofloxacine	CMI Cip \geq 1,0 mg/L
RAzi	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à l'azithromycine	CIM Azi \geq 2,0 mg/L
RSpec	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à la spectinomycine	R Spec \geq 128 mg/L
SRCx	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone	CIM Cx \geq 0,125 mg/L
SRCe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite au céfixime	CIM Ce \geq 0,25 mg/L

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Sur les 5 683 isolats viables testés au LNM entre 2007 et 2011, 5 410 (95,2 %) se sont révélés être résistants à au moins un des antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, azithromycine et érythromycine. Au total, 274 isolats (4,8 %) étaient sensibles à tous ces antibiotiques. En 2011, 32,0 % (1 075 sur 3 360) de l'ensemble des isolats de *N. gonorrhoeae* analysés les provinces et les territoires au Canada se sont révélés résistants à au moins un antibiotique (figure 1). La caractérisation des isolats de *N. gonorrhoeae* résistants est présentée au tableau 6.

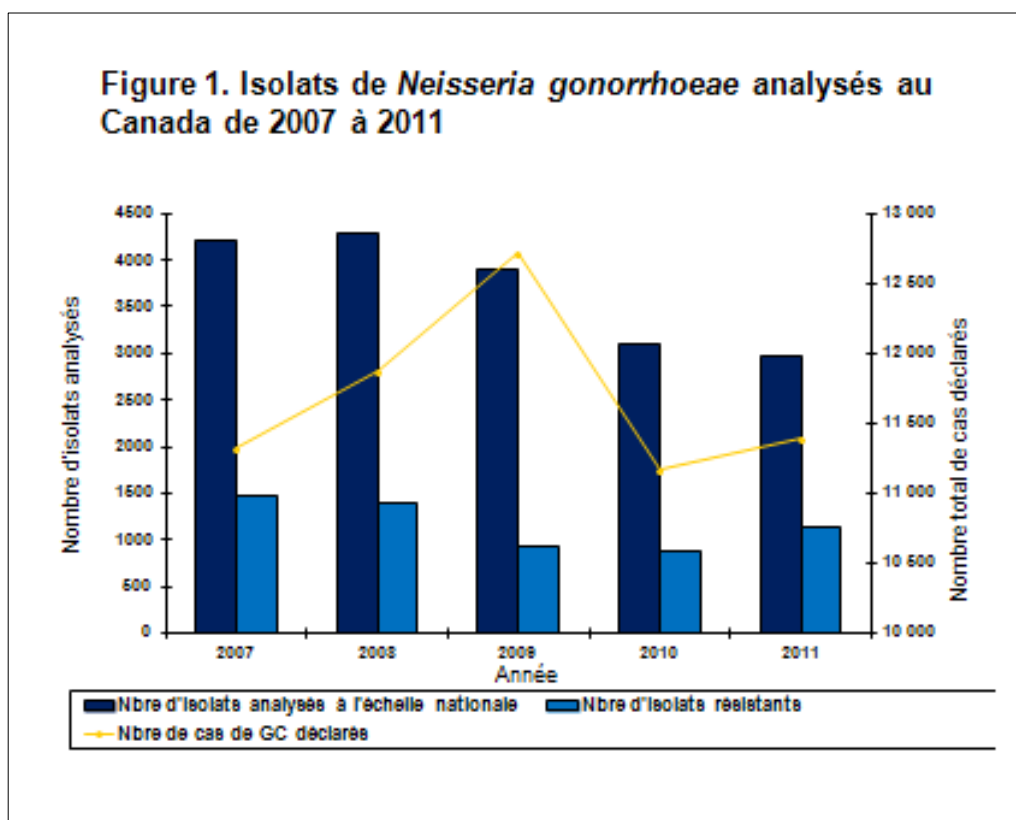


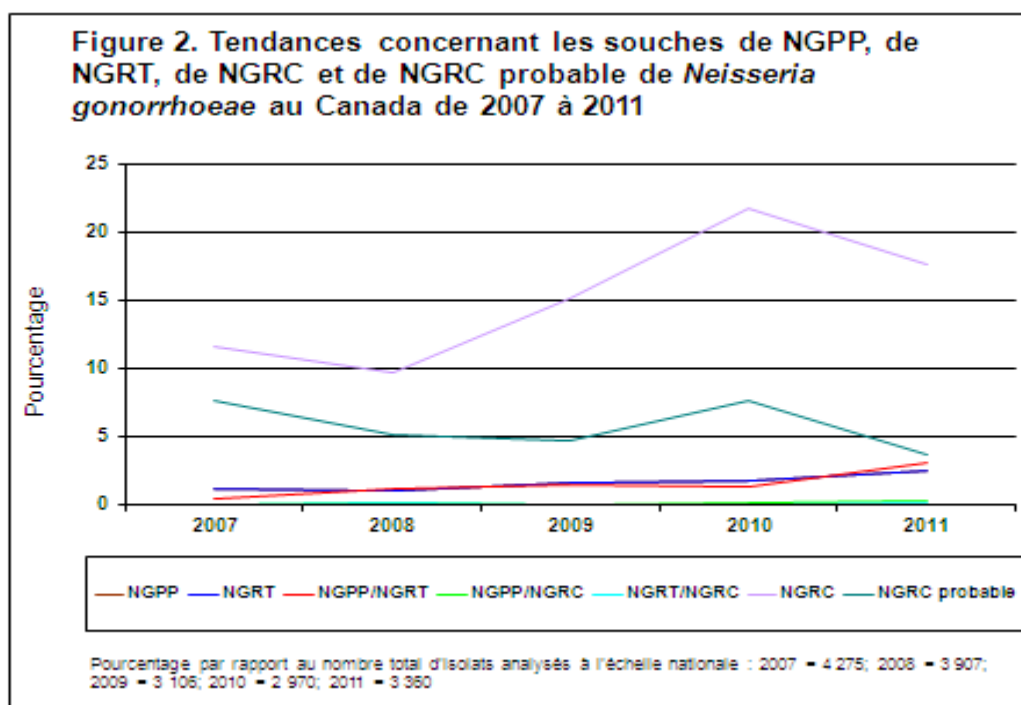
Tableau 6. Caractérisation de l'ensemble des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au LNM de 2007 à 2011

	Caractérisation	2007	2008	2009	2010	2011	Total	
Résistance à médiation plasmidique	NGPP	12	10	8	7	2	39	
	NGPP/RCip	3	13	11	10	9	46	
	NGPP/RÉry	1	3	2	1	6	13	
	NGPP/RÉry/RCip	0	0	0	1	0	1	
	NGPP/RTét	6	1	3	1	0	11	
	NGPP/RTét/RCip	0	0	2	1	1	4	
	NGPP/NGRC	3	0	0	0	2	5	
	NGPP/NGRC/RCip	0	5	3	3	6	17	
	NGPP/NGRC/SRCx/RCip	0	0	0	0	1	1	
	NGPP/NGRT	4	10	11	0	2	27	
	NGPP/NGRT/SRCe/RCip	0	0	0	0	2	2	
	NGPP/NGRT/SRCe/RCip /RÉry	0	0	0	0	6	6	
	NGPP/NGRT/SRCe/SRCx/RCip/RÉry	0	0	0	0	3	3	
	NGPP/NGRT/RCip	9	31	33	32	43	148	
	NGPP/NGRT/RÉry	0	0	1	0	0	1	
	NGPP/NGRT/RCip/RÉry	4	4	4	7	34	53	
	NGPP/NGRT/SRCx/RCip/RÉry	0	0	0	2	14	16	
	NGPP/NGRT/RAzi/RCip/RÉry	1	0	1	0	0	2	
	NGPP/NGRT/RAzi/RCip/SRCx/RÉry	0	0	1	1	0	2	
	NGRT	37	29	28	12	21	127	
	NGRT/RCip	11	8	12	22	15	68	
	NGRT/RCip/RÉry	2	2	4	11	36	55	
	NGRT/RCip/RÉry/SRCe	0	0	0	0	1	1	
	NGRT/RCip/RÉry/SRCe/SRCx	0	0	0	0	1	1	
	NGRT/RCip/RÉry/SRCx	1	1	0	0	8	10	
	NGRT/RÉry	0	0	5	6	1	12	
	NGRT/RCip/RPén	1	1	0	0	1	3	
	NGRT/SRCx/RCip	0	0	0	0	1	1	
	NGRT/NGRC/RCip	2	5	2	1	2	12	
	NGRT/NGRC/SRCx/RCip	0	0	0	1	2	3	
	NGRT/RPén	0	0	0	0	1	1	
	Total 1		97	123	131	119	221	691

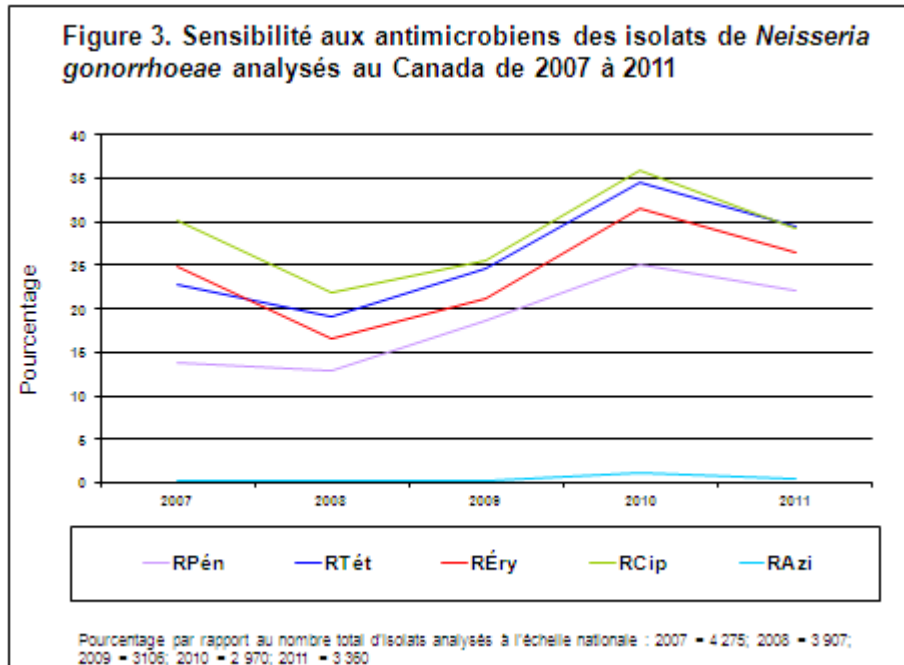
Tableau 6. Caractérisation de l'ensemble des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au LNM de 2007 à 2011 (suite)

	Caractérisation	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Résistance à médiation chromosomique	RAzi/RÉry	0	0	0	21	5	26
	RAzi/RÉry/RTét	2	0	1	2	2	7
	RAzi/RCip/RÉry	1	0	0	0	0	1
	RAzi/RÉry/RPén	0	0	0	0	1	1
	SRCe/RCip/RÉry	0	0	0	1	0	1
	SRCe/SRCx/RCip/RÉry	0	1	0	0	0	1
	SRCe/RCIP/RPén/RTét	0	0	0	0	1	1
	SRCx/RCip/RÉry/RTét	0	0	0	0	1	1
	RCip	157	84	40	54	34	369
	RCip/SRCe	1	0	0	0	0	1
	RCip/SRCx	4	3	0	1	0	8
	RCip/RÉry	214	62	37	10	16	339
	RCip/RÉry/RTét	28	8	8	15	9	68
	RCip/RPén	0	2	0	0	0	2
	RCip/RTét	34	48	26	26	23	157
	RCip/RTét/SRCx	0	0	0	1	0	1
	RÉry	2	0	1	0	9	12
	RÉry/RTét	0	0	0	3	16	19
	RPén	0	1	1	0	0	2
	RPén/RTét	3	2	0	0	0	5
	RTét	20	9	9	9	17	64
	RTét/SRCx	1	0	0	0	0	1
	RTét/SRCe	2	0	0	0	0	2
	NGRC	3	3	3	3	2	14
	NGRC/RAzi/RCip	2	4	8	8	5	27
	NGRC/RAzi/RCip/SRCx	0	0	0	2	0	2
NGRC/RCip	483	302	367	443	387	1 982	
NGRC/RAzi	0	0	0	1	0	1	
NGRC/SRCe/RCip	0	2	3	8	32	45	
NGRC/SRCe/SRCx/RCip	1	11	32	79	88	211	
NGRC/SRCx/RCip	10	60	60	104	80	314	
NGRC probable	11	5	6	4	3	29	
NGRC probable/RAzi/RCip	1	1	0	2	0	4	
NGRC probable/RCip	317	188	137	194	110	946	
NGRC probable/SRCe/RCip	0	2	0	0	5	7	
NGRC probable/SRCe/SRCx/RCip	0	3	0	10	1	14	
NGRC probable/SRCx/RCip	1	5	3	17	7	33	
Souche sensible	37	18	40	96	83	274	
Total 2	1 335	824	782	1 114	937	4 992	
	Contamination ou absence de croissance	6	0	1	12	14	33
Total		1 438	947	914	1 245	1 172	5 716

Entre 2007 et 2011, 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 les souches présentant une résistance à médiation plasmidique (NGPP, NGRT et NGPP/NGRT) étaient relativement peu fréquentes, comme le montre la figure 2. Le taux d'isolats de NGRC a augmenté, passant de 11,7 % en 2007 (499 isolats sur 4 275) à 17,7 % en 2011 (594 isolats sur 3 360), et 3,8 % des isolats ont été classés dans la catégorie des souches de NGRC probable. Durant la même période, le taux d'isolats de NGPP est demeuré stable; il se chiffrait à 0,5 % (22 isolats sur 4 275) en 2007 et également à 0,5 % (18 sur 3 360) en 2011. Le taux d'isolats de NGRT a légèrement augmenté, passant de 1,2 % (52 isolats sur 4 275) en 2007 à 2,6 % (86 isolats sur 3 360) en 2011 (figure 2).

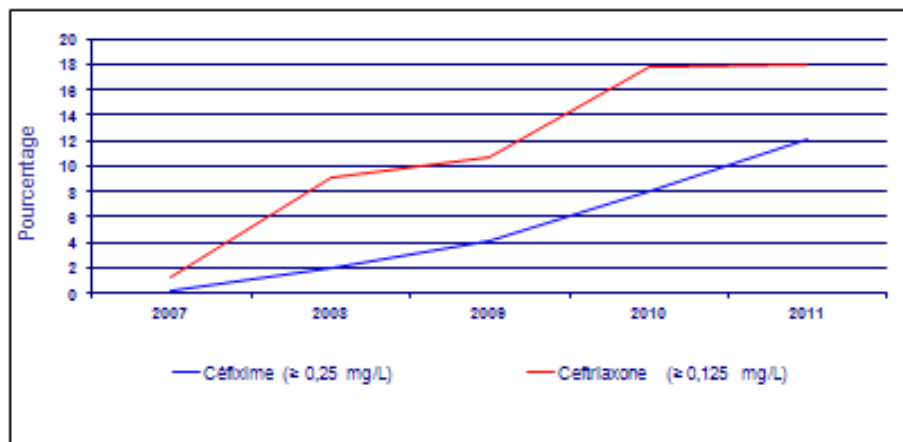


La résistance de *N. gonorrhoeae* à l'érythromycine est toujours en hausse. En 2007, seulement 24,9 % (1 064 sur 4 275) des isolats se sont révélés résistants à l'érythromycine comparativement à 26,6 % (893 sur 3 360) en 2011. Sur les 893 isolats résistants à l'érythromycine caractérisés en 2011, 99,0 % (884 sur 893) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique. Les souches présentant une CMI supérieure pour l'érythromycine avaient également une CMI plus élevée pour l'azithromycine. On a observé une augmentation du taux de résistance à la pénicilline, qui est passé de 13,9 % (596 isolats sur 4 275) en 2007 à 22,2 % (746 isolats sur 3 360) en 2011. On a noté une augmentation du taux de résistance à la tétracycline, qui est passé de 22,9 % (978 isolats sur 4 275) en 2007 à 29,4 % (987 isolats sur 3 360) en 2011 (figure 3). Sur les 5 683 isolats viables testés au LNM entre 2007 et 2011, aucun ne s'est révélé résistant à la spectinomycine.



En 2011, on a détecté 140 isolats ayant une sensibilité réduite au céfixime et 209 isolats ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone, selon les lignes directrices de l'OMS (CIM $\geq 0,25$ mg/L pour le céfixime et $\geq 0,125$ mg/L pour la ceftriaxone) (figure 4). La CMI du céfixime était de 0,5 mg/L dans le cas de deux isolats (un en 2007 et un autre en 2008), ce qui correspond à la CIM la plus élevée notée dans l'ensemble des isolats au Canada.

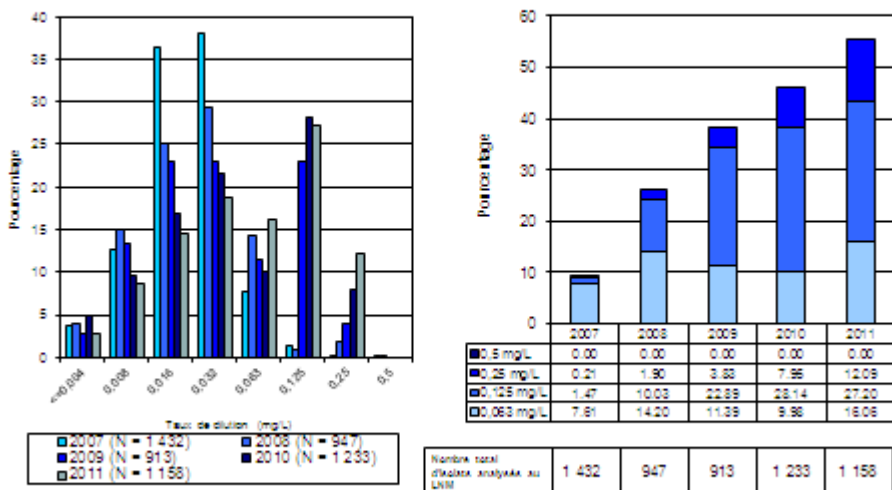
Figure 4. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM entre 2007 et 2011 présentant une sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone



Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur le nombre total de souches viables (isolats tant résistants que sensibles) analysées par le LNM (N). 2007, N = 1 432; 2008, N = 947; 2009, N = 913; 2010, N = 1 233; 2011, N = 1 158

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 0,063 mg/L en 2007 à 0,125 mg/L en 2011. On a également noté un déplacement des CMI modales de la ceftriaxone, de 0,032 mg/L en 2007 à 0,063 mg/L en 2011 (figures 5 à 8).

Figure 5. Tendances concernant la sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2007 à 2011



Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur le nombre total de souches viables (isolats tant résistants que sensibles) testées par le LNM (N).

Figure 6. Répartition géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite au céfixime de 2007 à 2011

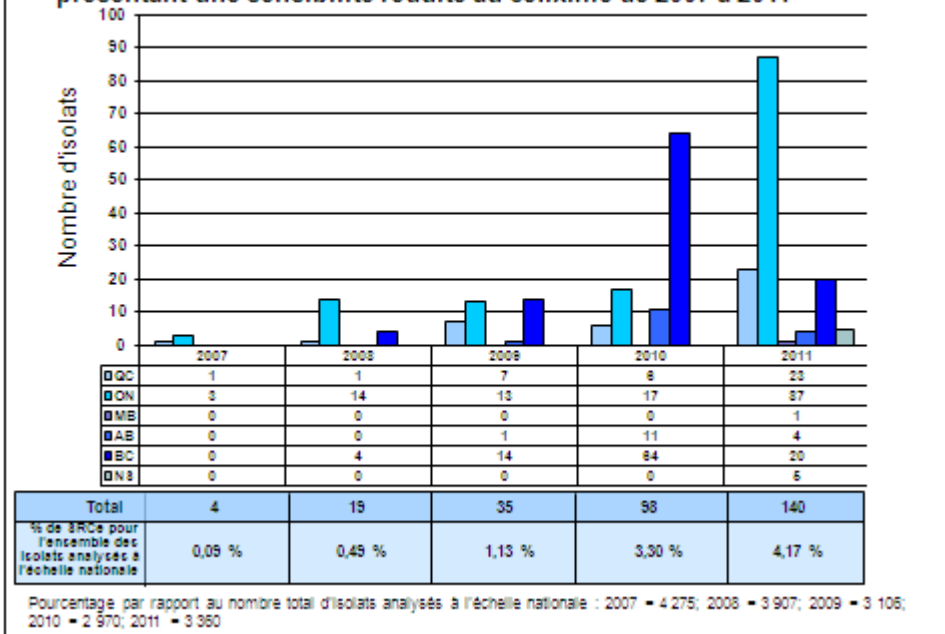


Figure 7. Tendances concernant la sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2007 à 2011

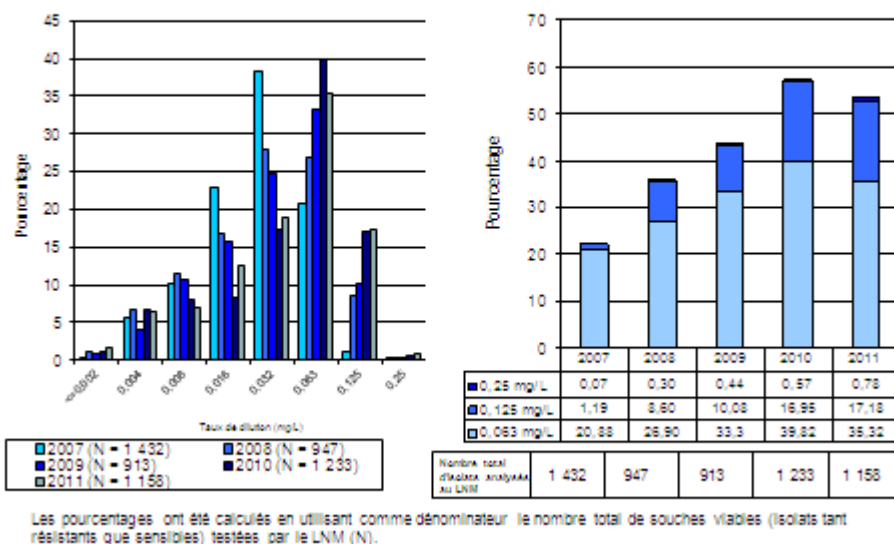
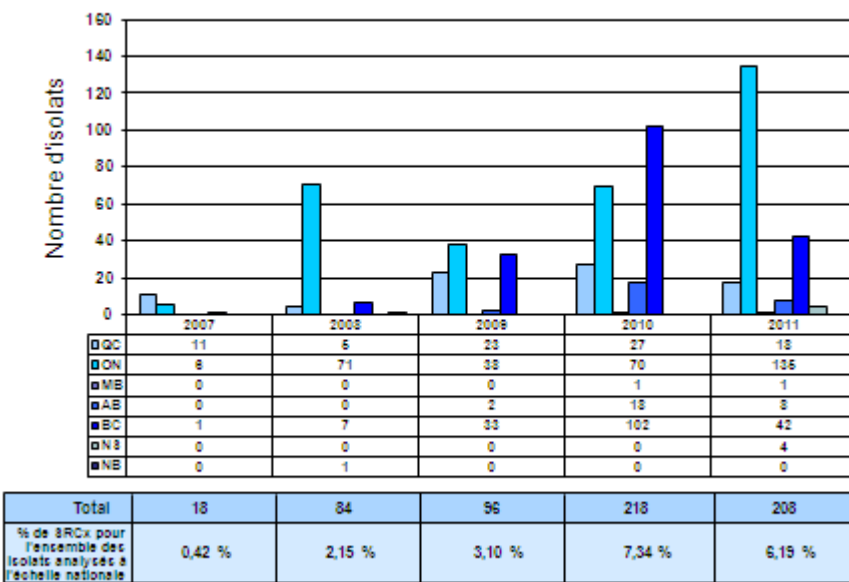
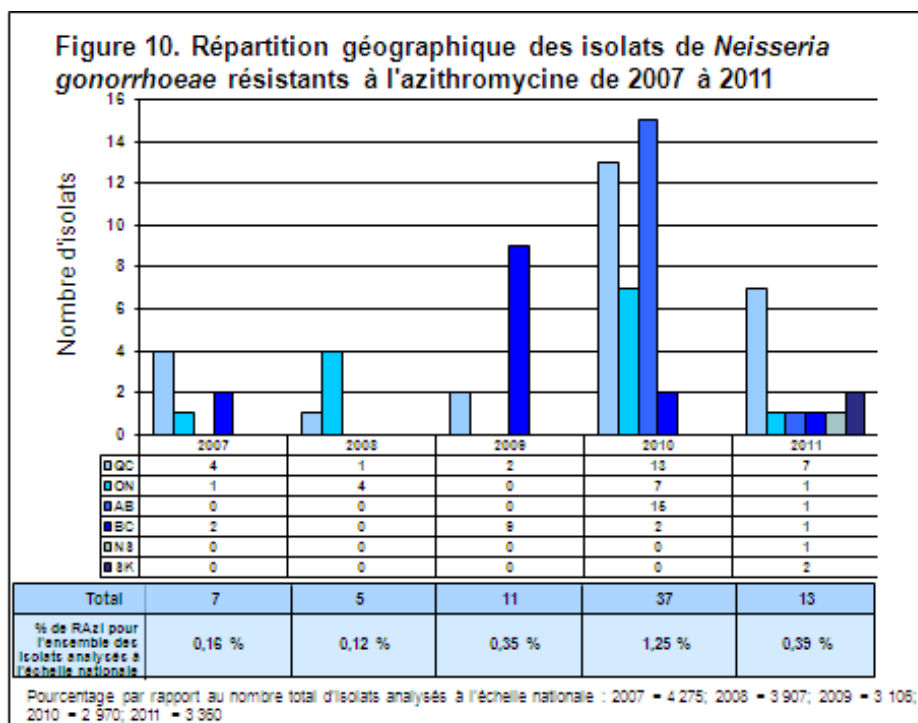
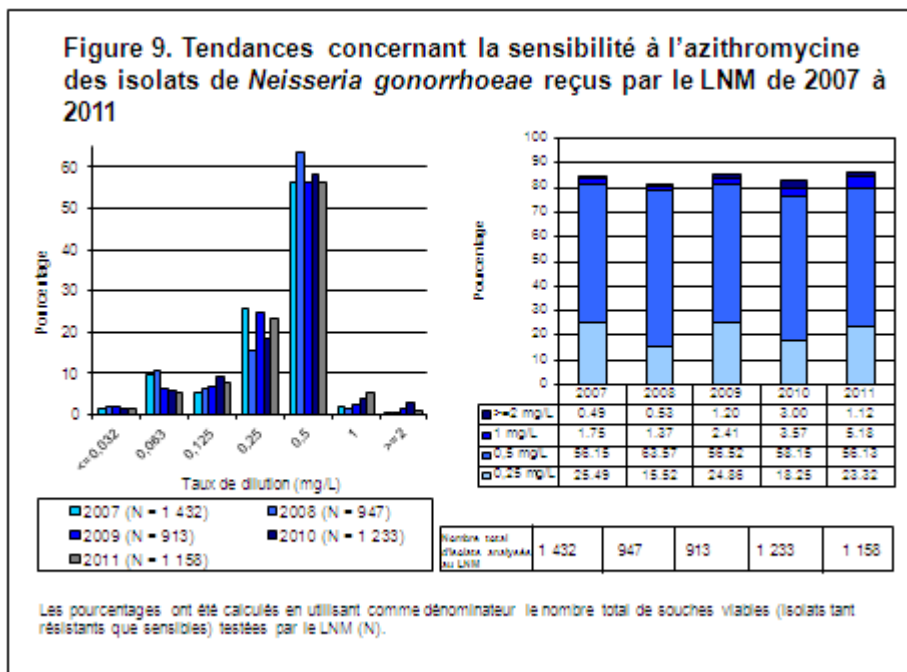


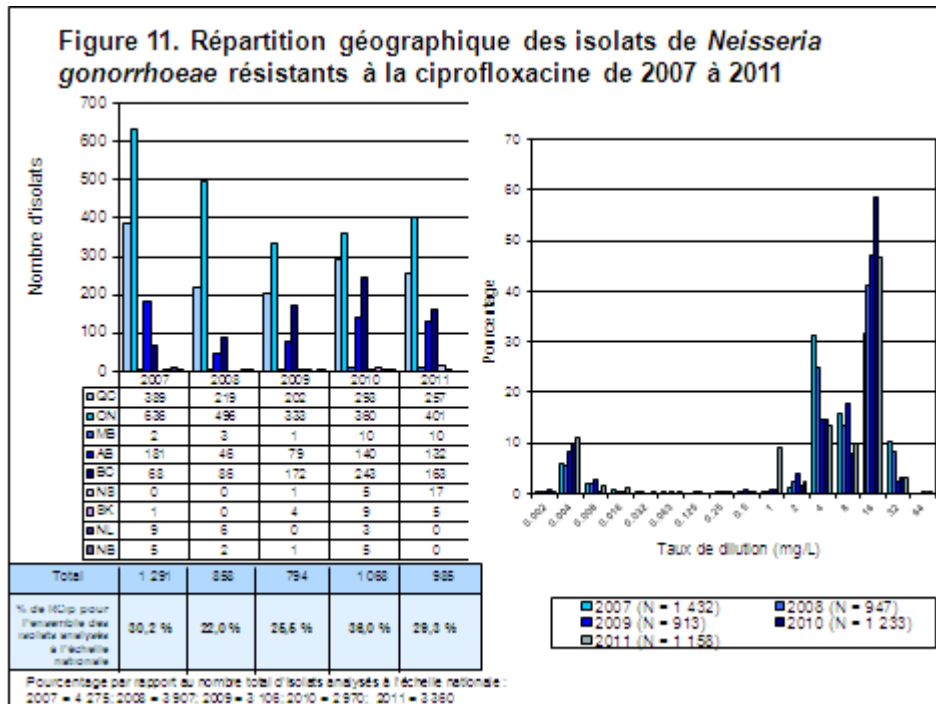
Figure 8. Répartition géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone de 2007 à 2011



Dans l'ensemble des isolats analysés, le nombre d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine est passé de 7 (0,16 %) en 2007 à 13 (0,39 %) en 2011. En général, une résistance à l'azithromycine a été observée chez 0,41 % (73 isolats sur 17 618) de toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées entre 2007 et 2011 (figure 9). Chacun des 73 isolats résistants à l'azithromycine est également résistant à au moins un autre antibiotique. La figure 10 présente la répartition des isolats résistants à l'azithromycine à l'échelle du Canada.

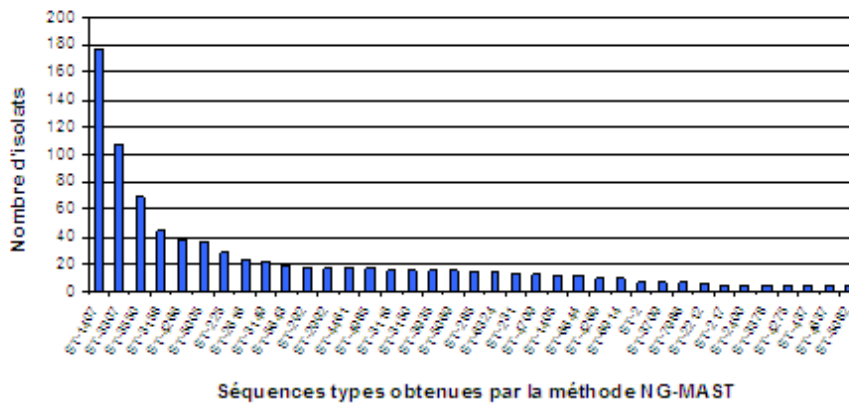


Une résistance à la ciprofloxacine a été observée chez 28,4 % (4 996 isolats sur 17 618) de l'ensemble des souches de *N. gonorrhoeae* isolées entre 2007 et 2011. Le nombre d'isolats a augmenté, passant de 59 (1,3 %) en 2000 à 985 (29,3 %) en 2011. Les pourcentages associés à chaque province se trouvent à la figure 11. On a observé un déplacement considérable de la CMI modale de la ciprofloxacine, qui est passée de 0,008 mg/L en 2004 à 4 mg/L en 2007, puis à 16,0 mg/L en 2011. Sur les 985 isolats résistants à la ciprofloxacine caractérisés en 2011, 96,5 % (n = 951) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique; 592 (60,1 %) étaient de type NGRC.



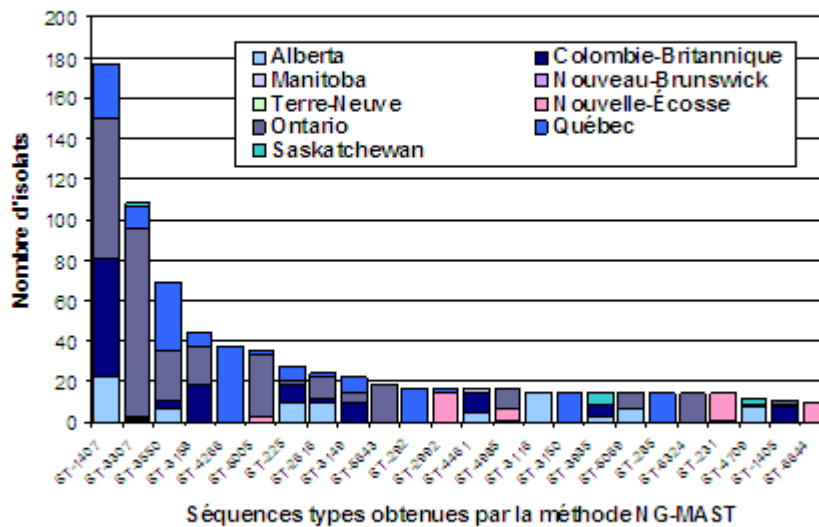
Le génotypage moléculaire au moyen de la méthode NG-MAST offre un degré élevé de distinction entre les différents isolats. En 2011, les séquences types les plus fréquentes étaient ST-1407, ST-3307 et ST-3550, relevées dans 15,3 %, 9,3 % et 6,0 % des cas, respectivement (figure 12). Ces séquences types ont également été observées au cours des années précédentes au Canada. ST-1407 est particulièrement intéressante, étant donné qu'elle a été signalée en Angleterre parmi les isolats dont la CMI dénote une sensibilité réduite aux céphalosporines de 3^e génération. La répartition des séquences types au sein des provinces est illustrée aux figures 13 et 14. On a détecté la ST-1407 dans 4 provinces, soit en Ontario (39,0 %), en Colombie-Britannique (32,8 %), au Québec (15,3 %) et en Alberta (13,0 %). ST-3307, la deuxième séquence type en importance, a été observée principalement en Ontario (86,1 %), puis au Québec (10,2 %) et finalement en Alberta, en Colombie-Britannique, en Nouvelle-Écosse et en Saskatchewan (0,9 % chacune). On a recensé des isolats de ST-3550 au Québec (49,3 %), en Ontario (34,8 %), en Alberta (10,1 %) et en Colombie-Britannique (5,8 %).

Figure 12. Fréquence, selon la séquence type obtenue par la méthode NG-MAST, des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM en 2011, N = 1 158

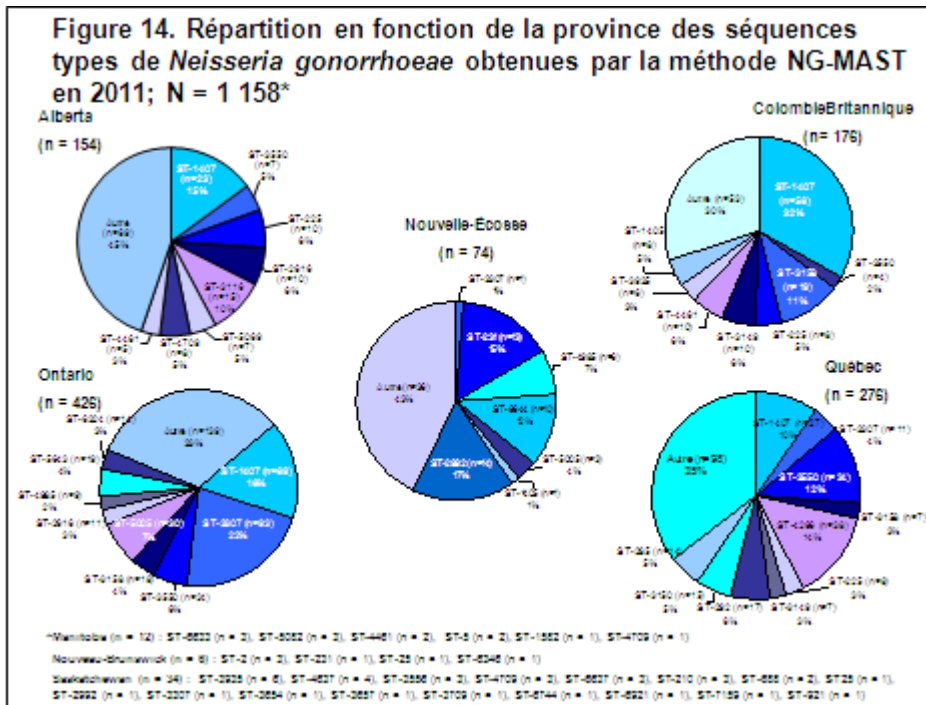


Les autres isolats (n = 310) sont répartis entre 212 séquences types (ST), qui correspondent à 1 à 4 isolats chacune.

Figure 13. Répartition en fonction de la province des séquences types de *Neisseria gonorrhoeae* obtenues par la méthode NG-MAST en 2011; N = 1 158



Les autres isolats (n = 391) sont répartis entre 225 séquences types (ST), qui correspondent à 1 à 9 isolats chacune.



On trouve à la figure 15 la répartition de la caractérisation de la résistance pour chaque séquence type. ST-1407 et ST-3550 présentaient principalement des profils de multirésistance, dont NGRC/NGRC probable + RCip et/ou SRCe et/ou SRCx. Par contre, seuls les profils NGPP et/ou NGRT associés à d'autres antibiorésistances, dont SRCe et/ou SRCx, ont été attribués à ST-3307. La figure 16 présente les séquences types relevées parmi les isolats présentant une RAzi. ST-688, ST-2992 et ST-7199 (15,4 % chacune) sont les plus fréquentes. Dans l'ensemble des isolats sensibles disponibles aux fins d'analyse, ST-231 (15,7 %) était la plus fréquente, suivie de ST-6644 (12,0 %), puis de ST-2 (7,2 %) (figure 16). Les séquences types d'isolats présentant une sensibilité réduite observées les plus fréquemment étaient ST-1407 pour le céfixime et la ceftriaxone (31,4 % et 30,1 %, respectivement); suivaient ST-3158 (10,0 %) et ST-3307 (8,6 %) pour le céfixime, puis ST-3307 (11,5 %) et ST-3158 (8,1 %) pour la ceftriaxone (figure 17).

Figure 15. Répartition de la caractérisation de la résistance pour chacune des séquences types de *Neisseria gonorrhoeae* obtenues par la méthode NG-MAST, 2011; N = 768*

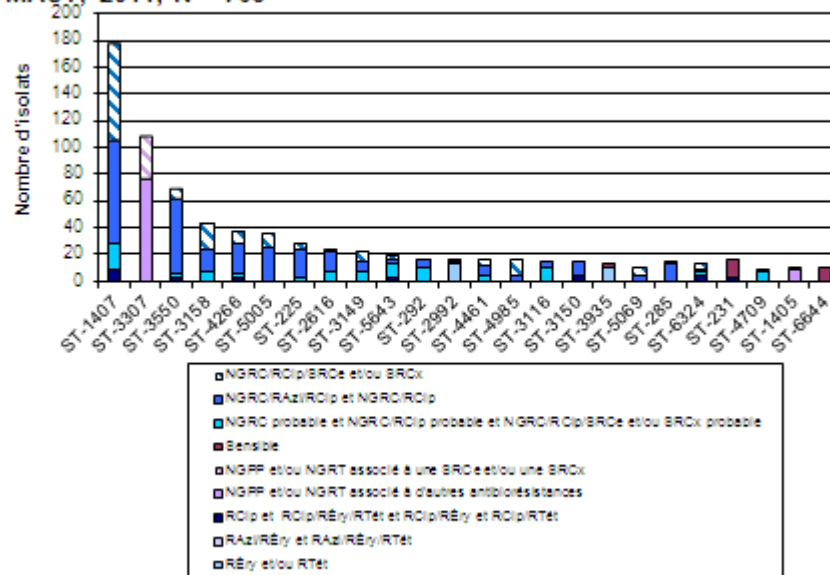
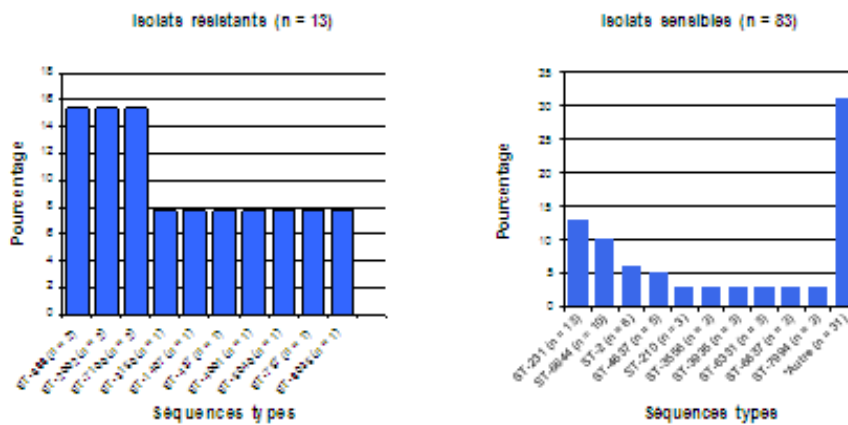
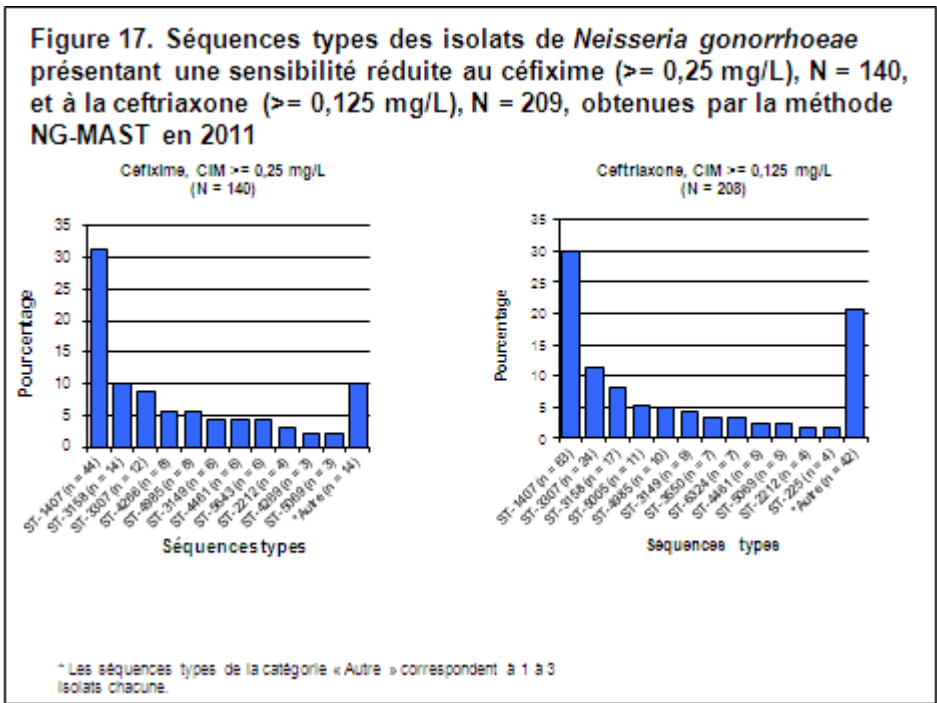


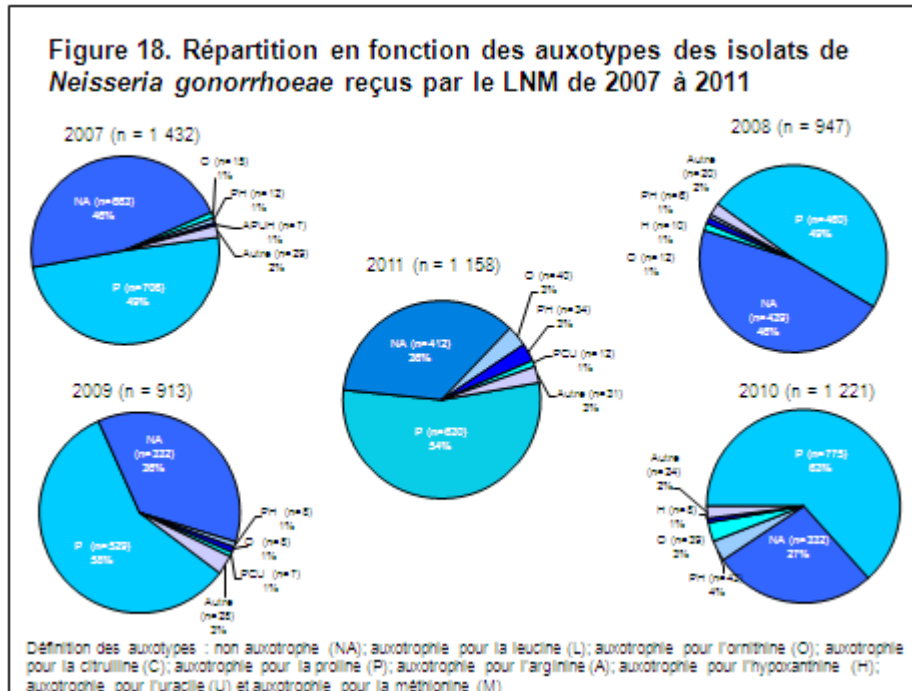
Figure 16. Séquences types des isolats résistants (n = 13) et des isolats sensibles (n = 83) à l'azithromycine obtenues par la méthode NG-MAST



* Les séquences types de la catégorie « Autre » correspondent à 1 ou 2 isolats chacune.

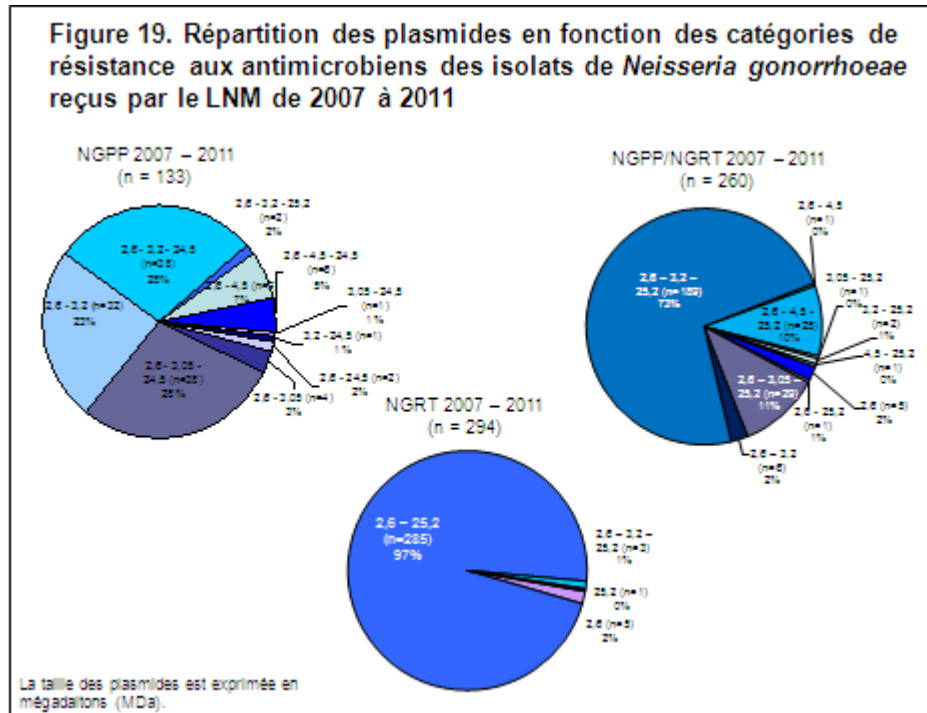


Les auxotypes de l'ensemble des isolats ont également été déterminés. L'auxotrophie pour la proline demeure l'auxotype le plus fréquent en 2011 (54,4 %), suivie de l'auxotype non auxotrophe (NA) (35,6 %). Divers autres auxotypes ont également été caractérisés, mais à une fréquence peu élevée, notamment l'auxotrophie pour l'ornithine (O) à 3,4 %, l'auxotrophie pour la proline et l'hypoxanthine (PH) à 2,9 % et l'auxotrophie pour la proline, la citrulline et l'uracile (PCU) à 1,0 % (figure 18).



Le profil plasmidique des isolats de NGPP, de NGRT et de NGPP/NGRT est présenté à la figure 19. Le gène de la β -lactamase était présent dans trois plasmides de tailles différentes, à savoir 3,05 mégadaltons (MDa), 3,2 MDa et 4,5 MDa. Dans les 133 souches de NGPP isolées entre 2007 et 2011, le plasmide de 3,2 MDa était le plus fréquent (54,9 %), suivi du plasmide de 3,05 MDa (32,3 %), puis du plasmide de 4,5 MDa (11,3 %). Ces plasmides coexistent avec le plasmide cryptique de 2,6 MDa et parfois avec le plasmide conjugatif de 24,5 MDa. Le plasmide de 3,2 MDa est également le plasmide codant pour la β -lactamase le plus répandu dans les souches de NGPP/NGRT (75,8 %). Le plasmide de 25,2 MDa qui code pour la résistance à la tétracycline (*tétM*) coexistait avec les plasmides cryptiques dans la plupart des souches de NGRT et de NGPP/NGRT. Parmi les isolats de NGRT analysés entre 2007 et 2011, 96,9 % contenaient les plasmides de 2,6 et de 25,2 MDa. Les isolats de NGRT représentaient 80,6 % de l'ensemble de la résistance à médiation plasmidique chez *N. gonorrhoeae* entre 2007 et 2011 (554 des 687 souches de NGPP, de NGPP/NGRT et de NGRT).

Figure 19. Répartition des plasmides en fonction des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2007 à 2011



CONCLUSION

Même si la pénicilline et la tétracycline n'ont pas été recommandées pour le traitement de la gonorrhée depuis de nombreuses années au Canada, l'identification de phénotypes résistants à la pénicilline facilite la surveillance de la sensibilité aux céphalosporines de 3^e génération, puisque ces isolats présentent également des CMI plus élevées pour la ceftriaxone et le céfixime. Malgré les difficultés soulignées dans la section Méthodologie concernant la représentativité et l'interprétation des données, une surveillance continue de la sensibilité aux antimicrobiens et des séquences types de *N. gonorrhoeae* est importante pour suivre les changements dans les caractéristiques et la fréquence des populations d'isolats résistants, et leur propagation dans l'ensemble du pays, afin 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 des ITS afin de fournir des données sur le traitement le plus efficace de l'infection à *N. gonorrhoeae* et de réduire la prévalence et la propagation de la gonorrhée pharmacorésistante. Cette surveillance est particulièrement importante étant donné que les tests moléculaires, la méthode actuellement la plus utilisée pour déceler les cas d'infection à *N. gonorrhoeae* au Canada, ne peuvent nous renseigner sur la sensibilité aux antimicrobiens.

ANNEXE

Tableau A. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* mis en culture au Canada de 2009 à 2011*

Province	Cultures de GC en 2009			Cultures de GC en 2010			Cultures de GC en 2011		
	Testées dans chaque province	Reçues au LNM	% envoyées au LNM aux fins d'analyse	Testées dans chaque province	Reçues au LNM	% envoyées au LNM aux fins d'analyse	Testées dans chaque province	Reçues au LNM	% envoyées au LNM aux fins d'analyse
Colombie-Britannique	296	183	61,82 %	342	256	74,85 %	490	176	35,92 %
Alberta	383	91	23,76 %	283	166	58,66 %	457	156	34,14 %
Saskatchewan	36	30	83,33 %	35	11	31,43 %	35	35	100,00 %
Manitoba	34	3	8,82 %	24	11	45,83 %	31	12	38,71 %
Ontario	1 383	383	27,69 %	1 101	383	34,79 %	1 212	428	35,31 %
Québec	959	216	22,52 %	1 100	338	30,73 %	1 045	282	26,99 %
Nouveau-Brunswick	11	4	36,36 %	9	9	100,00 %	12	6	50,00 %
Nouvelle-Écosse	103	2	1,94 %	69	69	100,00 %	77	77	100,00 %
Terre-Neuve	2	2	100,00 %	7	7	100,00 %	1	0	0,00 %
Total	3 207	914	28,50 %	2 970	1 250	42,09 %	3 360	1 172	34,88 %

*Aucune culture de *Neisseria gonorrhoeae* n'a été déclarée ou envoyée au LNM par l'Î.-P.-É., les Territoires du Nord-Ouest, le Nunavut ou le Yukon entre 2009 et 2011.

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada, Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections. Données préliminaires sur les cas déclarés et les taux de chlamydia, de gonorrhée et de syphilis au Canada par province/territoire, 2010 et 2011 (en anglais, données non publiées).
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-Third Informational Supplement M100-S23 vol. 33. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Wayne, PA, 2013.
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, Mars 2009. Accessible 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. Accessible 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.

14. World Health Organization (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. 2012. (en anglais seulement)

Accessible à l'adresse :

<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/>. Consulté le : 2012-05-22.