
Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* Rapport sommaire 2009

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

Table des matières

Remerciements	4
Sommaire	5
Introduction	6
Méthodes.....	7
Résultats et discussion	10
Conclusion	22
Références.....	23

Le présent rapport a été élaboré par :

Irene Martin, chef de section

Pam Sawatzky

Gary Liu

Michelle Boyd

Dr. 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, 2005-2009	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 2005 à 2009	10
Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> envoyés au Laboratoire national de microbiologie de 2005 à 2009	11
Figure 2. Tendances relativement aux souches NGPP, NGRT, NGRC, NGRC probable de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2005 à 2009	12
Figure 3a et 3b. Répartition géographique (%) des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à la ciprofloxacine de 2005 à 2009.....	13
Figure 4. Tendances en matière de sensibilité à la ciprofloxacine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants reçus par le LNM de 2005 à 2009.....	14
Figure 5. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> testés au Canada de 2005 à 2009	15
Figure 6. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2005 à 2009	16
Figure 7. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à l'azithromycine de 2005 à 2009	16
Figure 8. Isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite/ne présentant aucune sensibilité au céfixime (0,125 mg/L, 0,25 mg/L et 0,5 mg/L) et présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone (0,125 mg/L et 0,25 mg/L), reçus par le LNM entre 2005 et 2009 (N=484).....	17
Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2005 à 2009	18
Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2005 à 2009	18
Figure 11. Distribution des auxotypes des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2005 à 2009	19

Figure 12. Distribution des plasmides à l'intérieur de chacune des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2005 à 200920

Figure 13. Répartition, selon le type de séquence obtenu au moyen de la méthode NG-MAST, des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM entre 2005 et 2009.....21

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 of Public Health Alberta, Edmonton (Alberta):
D^{re} Marie Louie, Marguerite Lovgren

Saskatchewan Disease Control Laboratory, Regina (Saskatchewan):
D^r Greg Horsman, Evelyn Nagle, Rosanne Kitzul

Laboratoire provincial de Cadham, Winnipeg (Manitoba):
D^r Paul Van Caessele, Sandra Giercke, Denise Sitter

Laboratoires de santé publique, Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé, 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

Terre-Neuve Public Health Laboratory, St. John's (Terre-Neuve):
D^r L. Robberts, Sandra March

Nous souhaitons également remercier le D^r Tom Wong, Directeur, 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 pour ses conseils et pour sa contribution au 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 2005 et 2009
- Un traitement antibiotique efficace est un élément vital de la lutte contre les infections gonococciques et l'impact de la résistance aux antimicrobiens chez *Neisseria gonorrhoeae* est extrêmement préoccupant. 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 un déplacement du mode des CMI de la ceftriaxone de 0,016 mg/L en 2000 à 0,063 mg/L en 2009. On a aussi observé une variation des CMI du céfixime, mais il n'est pas possible d'établir une CMI modale étant donné que les isolats sont répartis également dans 3 catégories de CMI (0,016 mg/L, 0,032 mg/L et 0,125 mg/L). 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.
- 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. 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 794 en 2009 (25.5 %).
- Des cas d'échec du traitement par les céphalosporines orales et de réduction de la sensibilité in vitro ont été signalés en Asie et en Australie. Sous l'égide de l'OMS et des CDC s'est déroulée en avril 2010 une consultation mondiale sur la réponse stratégique à l'émergence de la résistance aux céphalosporines chez *N. gonorrhoeae*.
- Entre 2005 et 2009, on a noté une hausse de la proportion des isolats classés dans la catégorie « *Neisseria gonorrhoeae* présentant une résistance à médiation chromosomique », tandis que celle 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. Les données épidémiologiques révèlent que les taux de gonorrhée sont en hausse depuis 1997.
- En 2011, une étude sentinelle pilote sur les pratiques et les activités de surveillance en santé publique concernant *N. gonorrhoeae* sera lancée au Canada dans le but de recueillir des données intégrées sur les pratiques, de nature épidémiologique et de laboratoire. Cette étude pilote vise à évaluer le risque d'échec thérapeutique associé aux traitements recommandés dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*

et l'évolution de la résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae*. 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 11 000 cas signalés en 2009 (1). Les taux signalés de gonorrhée ont plus que doublé entre 1997 et 2009, passant de 14,9 pour 100 000 personnes en 1997 à 33,1 pour 100 000 personnes en 2009 (1). Bien que le nombre de cas déclarés ne cesse d'augmenter, 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). 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 ses 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* 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 aux antimicrobiens dans différentes régions du Canada.

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 et territoire. 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 (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 *tétM*.

Divers isolats de *N. gonorrhoeae* ont 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*). 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.

Tableau 1. Nombre d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM pour chaque province, 2005-2009

Province	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Colombie-Britannique	117	86	95	104	183	585
Alberta	50	96	189	55	90	480
Saskatchewan	49	39	34	1	30	153
Manitoba	54	53	2	3	3	115
Ontario	452	855	705	539	383	2934
Québec	179	392	391	230	216	1408
Nouveau-Brunswick	2	2	8	5	4	21
Nouvelle-Écosse	1	0	0	0	2	3
Terre-Neuve	1	9	14	10	2	36
Nombre total d'isolats testés au LNM	905	1532	1438	947	914	5736
Nombre total d'isolats testés viables	898	1528	1432	947	913	5718
Nombre total d'isolats résistants à au moins un antibiotique	850	1472	1395	929	873	5519
Nombre total d'isolats testés dans chaque province *	3619	4201	4275	3907	3106	19108
Pourcentage d'isolats résistants à au moins un antibiotique	23.5%	35.0%	32.6%	23.8%	28.1%	28.9%
Pourcentage total de cas signalés	39.3%	37.1%	36.0%	30.7%	27.8%	42.2%
Nombre total de cas signalés au Canada	9199	11334	11873	12723	11178	45307

* 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.

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 l'érythromycine (6) et l'azithromycine (7, 8).

Antibiotique	Test recommandé fourchettes de concentration (mg/L)	Référence interprétative de la CMI (mg/L)*				Source de l'antibiotique
		S	I	R	NS	
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	64.0	≥ 128.0		Sigma #S 9007
Ceftriaxone	0.000125 – 2.0	≤ 0.25			≥ 0.5	Sigma #C 5793
Ciprofloxacine	0.001 – 64.0	≤ 0.06	0.12 - 0.5	≥ 1.0		Bayer Health Care
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-Sensibilité

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 \geq 2,0 mg/L, positif pour β -lactamase, plasmide β -lactamase (plasmide de 3,05, 3,2 ou 4,5 Md)
NGRT	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét \geq 16,0 mg/L, plasmide de 25,2 Md, positif pour PCR de Tét M
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> résistant à la pénicilline	CMI Pén \geq 2,0 mg/L, négatif pour β -lactamase
RTét	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét \geq 2,0 mg/L mais \leq 8,0 mg/L
RÉry	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'érythromycine	CMI Éry \geq 2,0 mg/L
RCip	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la ciprofloxacine	CMI Cip \geq 1,0 mg/L
RAz	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'azithromycine	CMI Azi \geq 2,0 mg/L
RSpec	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la spectinomycine	R Spec \geq 128 mg/L
NSCx	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne présentant aucune sensibilité au ceftriaxone	CMI Cx \geq 0,5 mg/L
NSCe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ne présentant aucune sensibilité au céfixime	CMI Cé \geq 0,5 mg/L

Résultats et discussion

Sur les 5 718 isolats testés au LNM entre 2005 et 2009, 5 519 isolats (96.5 %) se sont révélés être résistants à au moins un des antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, azithromycine et érythromycine. Au total, 199 isolats (3.5 %) étaient sensibles à tous ces antibiotiques. En 2009, 28,1 % (873 sur 3 106) 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.

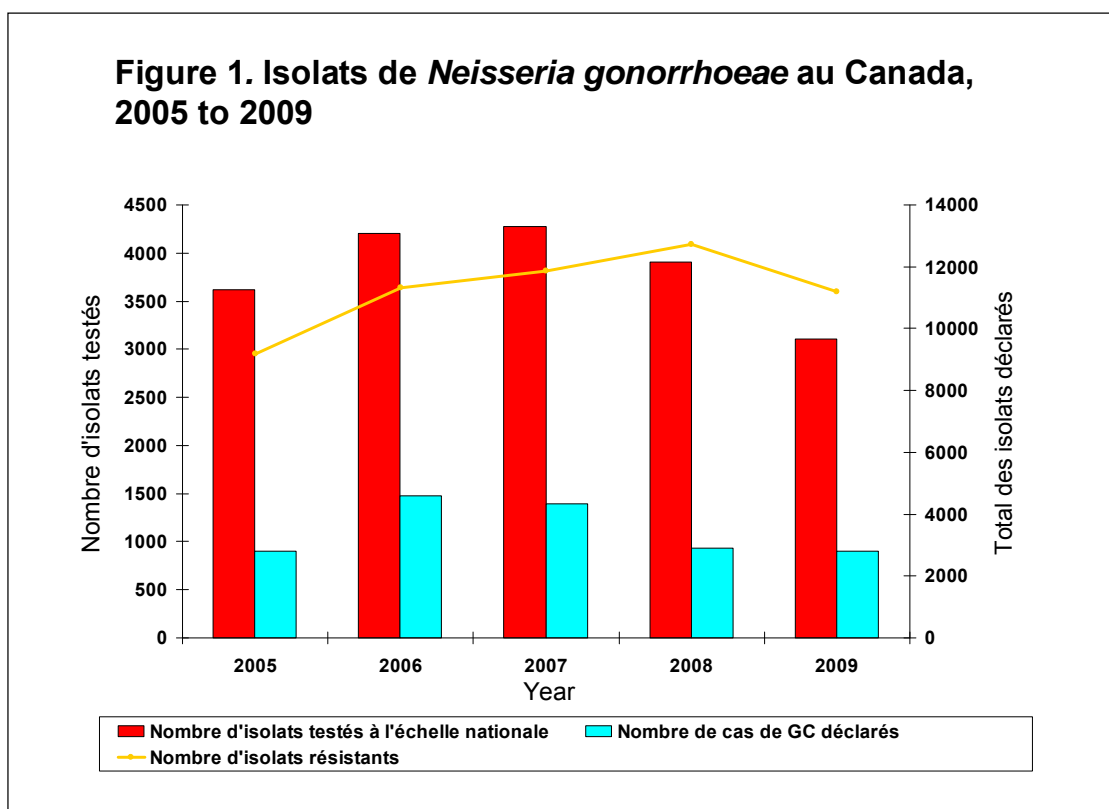
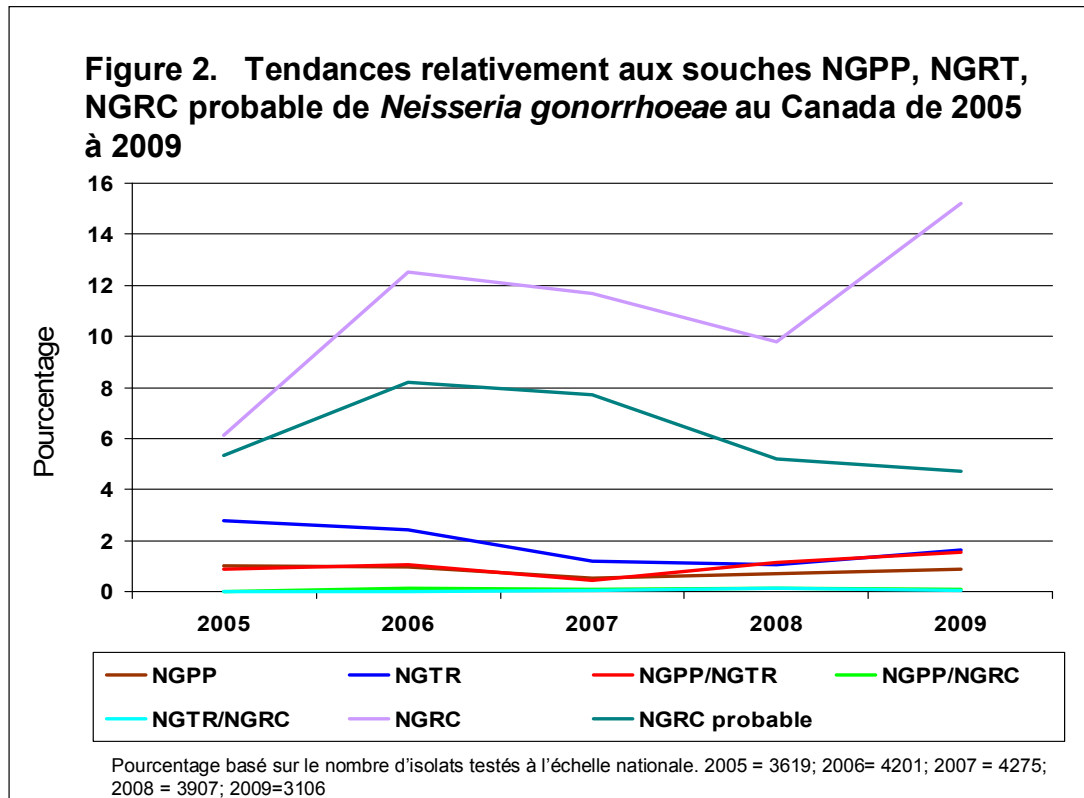


Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au Laboratoire national de microbiologie de 2005 à 2009

Caractérisation		2005	2006	2007	2008	2009	Totals
Résistance à médiation plasmidique	NGPP	17	26	12	10	8	73
	NGPP/RCip	10	3	3	13	11	40
	NGPP/RCip/RÉry	1	0	0	0	0	1
	NGPP/RCip/RTét	3	2	0	0	0	5
	NGPP/RTét	6	10	6	1	3	26
	NGPP/RÉry	0	0	1	3	2	6
	NGPP/RTét/RCip	0	0	0	0	2	2
	NGPP/NGRC	0	5	3	0	0	8
	NGPP/NGRC/RCip	0	0	0	5	3	8
	NGPP/NGRT	8	10	4	10	11	43
	NGPP/NGRT/RCip	23	31	9	31	33	127
	NGPP/NGRT/RCip/RÉry	1	4	4	4	4	17
	NGPP/NGRT/AziR/RCip/RÉry	0	0	1	0	2	3
	NGPP/NGRT/RÉry	0	0	0	0	1	1
	NGRT	82	84	37	29	28	260
	NGRT/RCip	14	12	11	8	12	57
	NGRT/RCip/RÉry	2	1	3	3	4	13
	NGRT/RÉry	1	5	0	0	5	11
	NGRT/RPén	1	0	0	0	0	1
	NGRT/RCip/RPén	0	0	1	1	0	2
NGRT/NGRC/RCip	0	0	2	5	2	9	
Résistance à médiation chromosomique	RAzi/RCip	1	0	0	0	0	1
	RAzi/RCip/RÉry/RTét	1	0	0	0	0	1
	RAzi/RÉry	3	3	0	0	0	6
	RAzi/RÉry/RTét	1	0	2	0	1	4
	RAzi/RCip/RÉry	0	0	1	0	0	1
	NSCe/RCip	0	0	1	0	0	1
	NSCe/RCip/RÉry	0	0	0	1	0	1
	RCip	44	163	161	87	40	495
	RCip/RÉry	8	54	214	62	37	375
	RCip/RÉry/RTét	39	22	28	8	8	105
	RCip/RPén	1	6	0	2	0	9
	RCip/RTét	71	100	34	48	26	279
	RÉry	8	7	2	0	1	18
	RÉry/RTét	23	16	0	0	0	39
	RPén	0	2	0	1	1	4
	RPén/RTét	0	0	3	2	0	5
	RTét	67	37	23	9	9	145
	NGRC	10	6	3	3	3	25
	NGRC/RAzi/RCip	2	2	2	4	8	18
	NGRC/RCip	209	514	494	375	462	2,054
	NGRC/RAzi	0	3	0	0	0	3
	NGRC Probable	55	24	11	5	6	101
	NGRC Probable /RAzi/RCip	1	0	1	1	0	3
	NGRC Probable /RCip	137	320	318	198	140	1,113
	Souche sensible	48	56	37	18	40	199
	Croissance insuffisante/nulle/contamination	7	4	6	0	1	18
	Total isolats envoyés au LNM	905	1,532	1,438	947	914	5,736
	Total isolats viables disponibles pour des tests	898	1,528	1,432	947	913	5,718

Entre 2005 et 2009, 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 6.1 % en 2005 (221 cultures sur 3 619) à 15.2 % en 2009 (472 cultures sur 3 106) et 4,7 % 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 1,0 % (37 isolats sur 3 619) par rapport à 0,9 % (28 sur 3 106). Le taux d'isolats de NGRT a diminué de 2,8/% (100 cultures sur 3 619) en 2005 à 1,6 % (51 cultures sur 3 106) en 2009 (figure 2).



Les souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la ciprofloxacine représentaient 24,8 % (4 745 sur 19 108) de toutes les souches isolées entre 2005 et 2009 (figure 3a). Le nombre d'isolats a augmenté, passant de 59 en 2000 (1,3 %) à 794 en 2009 (25,5 %) et les taux de pourcentage pour chaque province sont présentés dans la figure 3b. Le mode des CMI de la ciprofloxacine est passé de 0,008 mg/L en 2004 à 16,0 mg/L en 2009 (figure 4). Sur les 794 isolats résistants à la ciprofloxacine caractérisés en 2009, 95,0 % (n = 754) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique; 475 (59,9 %) étaient de type NGRC.

Figure 3a. Répartition géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine de 2005 à 2009

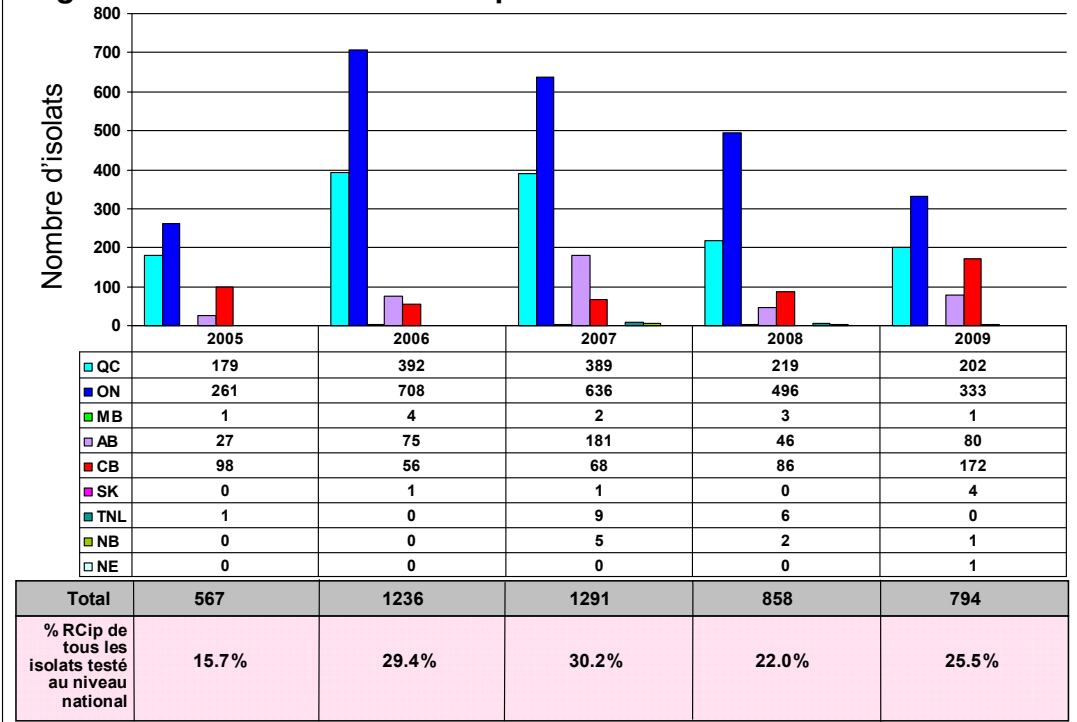


Figure 3b. Répartition géographique (%) des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine de 2005 à 2009

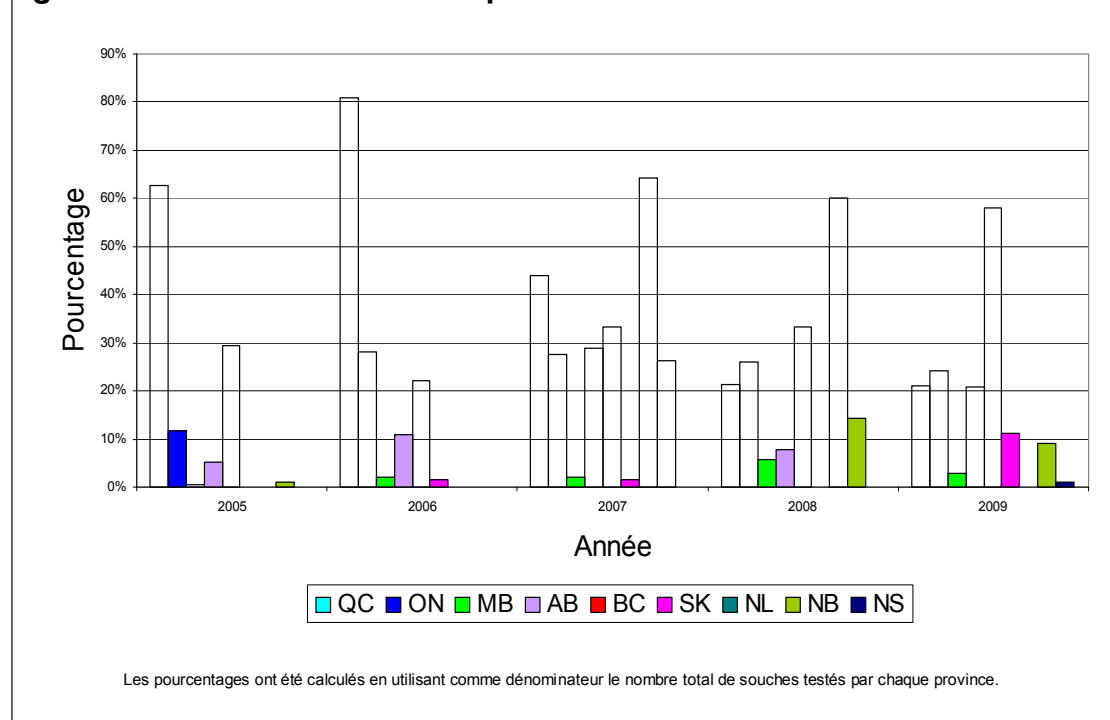
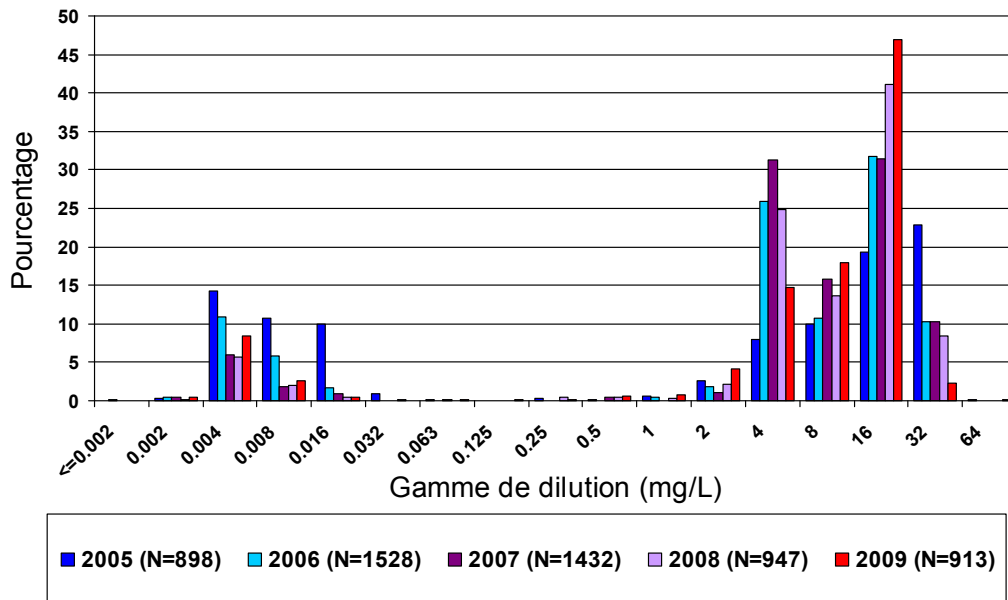


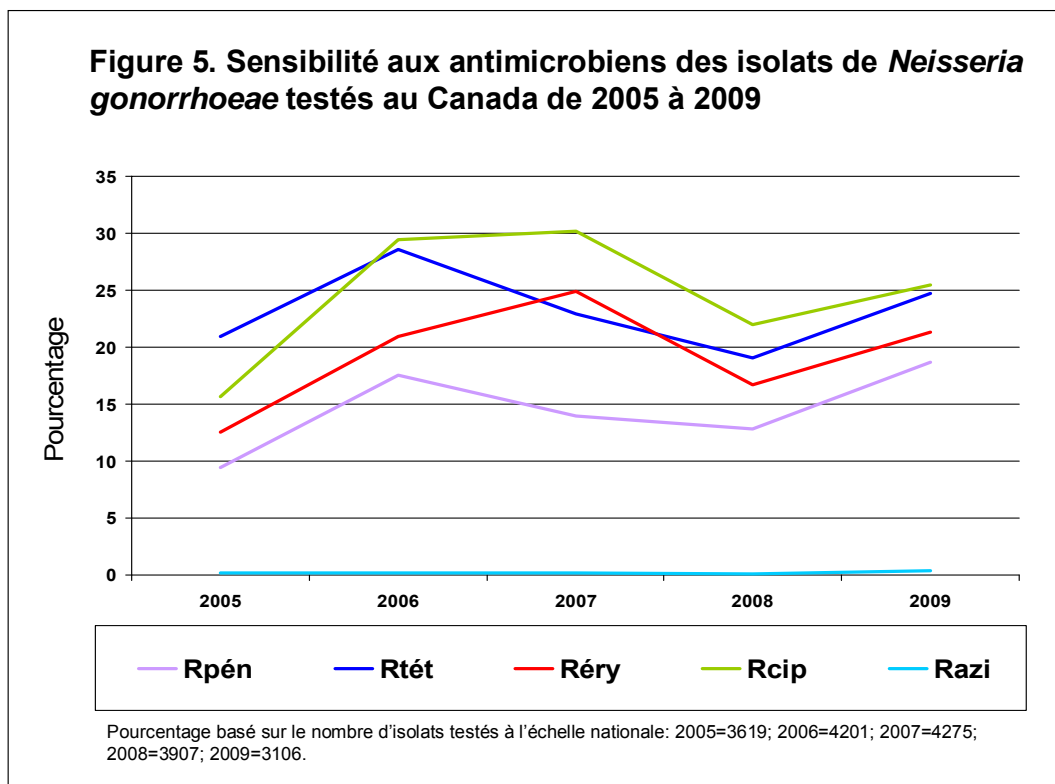
Figure 4. Tendances en matière de sensibilité à la ciprofloxacine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants reçu par le LNM de 2005 à 2009



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)

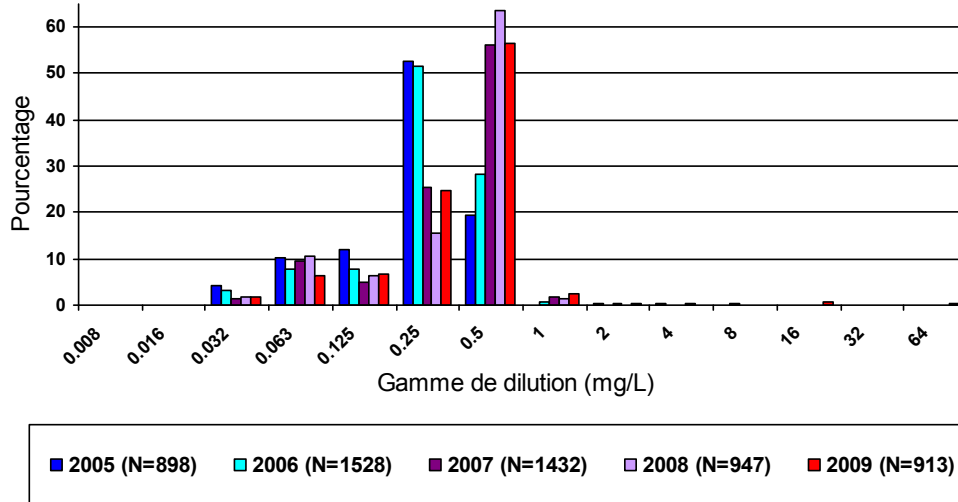
La résistance à l'érythromycine chez *N. gonorrhoeae* continue d'augmenter et était présente chez 19,4 % (3 712 sur 19 108) de toutes les souches isolées entre 2005 et 2009. En 2005, seulement 12,5 % (454 isolats sur 3 619) des isolats se sont révélés résistants à l'érythromycine comparativement à 21,3 % (663 isolats sur 3 106) en 2009. Sur les 663 isolats résistants à l'érythromycine caractérisés en 2009, 99,8% étaient également résistants à au moins un autre antibiotique. Au total, 478 (72,2 %) de ces isolats ont été classés dans la catégorie NGRC. 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 9,4 % (341 isolats sur 3 619) en 2005 à 18,7 % (580 isolats sur 3 106) en 2009. On a observé une augmentation du taux de résistance à la tétracycline, qui est passé de 20,9 % (757 isolats sur 3 619) en 2005 à 24,8 % (771 isolats sur 3 106) en 2009 (figure 5).

Figure 5. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au Canada de 2005 à 2009



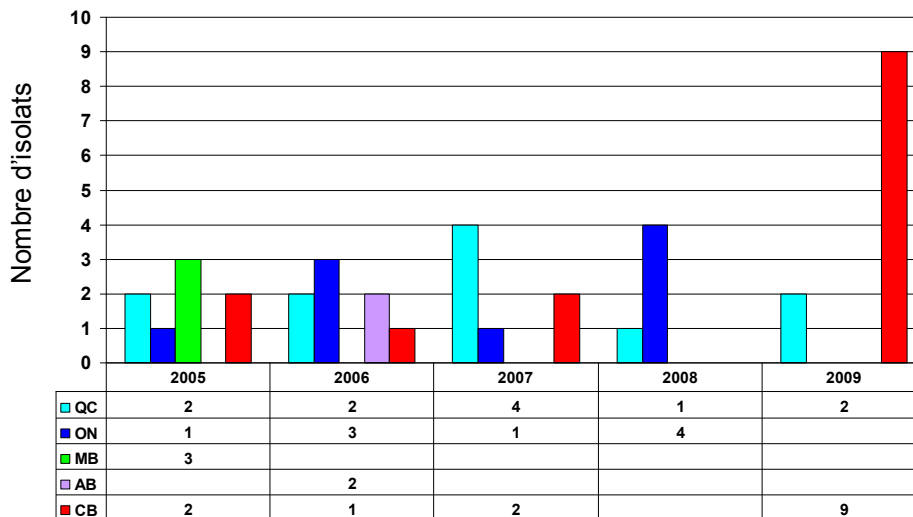
Une résistance à l'azithromycine a été observée chez 0,2 % (39 isolats sur 19 108) de toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées entre 2005 et 2009. On a observé un déplacement du mode des CMI de l'azithromycine de 0,25 mg/L en 2005 à 0,5 mg/L en 2007; le mode des CMI est demeuré à 0,5 mg/L en 2008 et en 2009 (figure 6). Chacun des 39 isolats résistants à l'azithromycine est également résistants à au moins un autre antibiotique (figure 7).

Figure 6. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçu par le LNM de 2005 à 2009



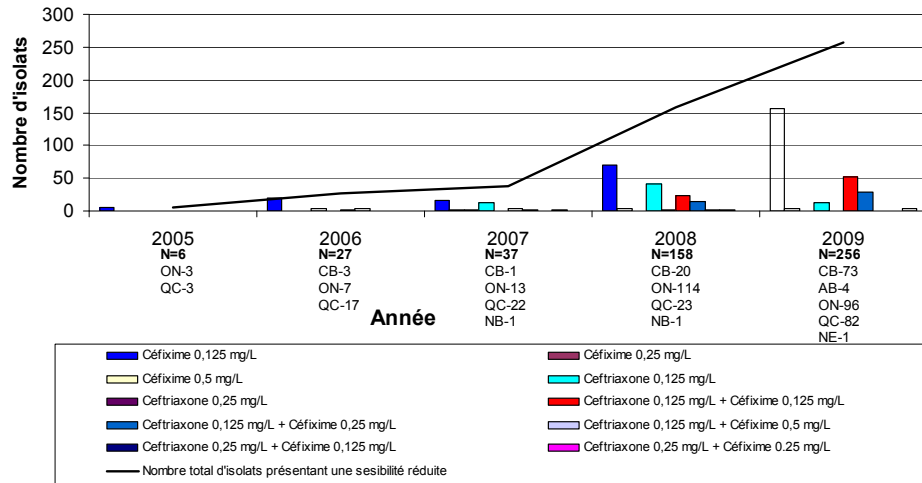
Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur le nombre total de souches viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM (N).

Figure 7. Répartition géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine de 2005 à 2009



	2005	2006	2007	2008	2009
Total	8	8	7	5	11
%RAzi de tous les isolats testé au niveau national	0.22%	0.19%	0.16%	0.12%	0.35%

Figure 8. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite/ne présentant aucune sensibilité au céfixime (0,125 mg/L, 0,25 mg/L et 0,5 mg/L) et présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone (0,125 mg/L et 0,25 mg/L), reçus par le LNM entre 2005 et 2009 (N=484) (Inclut MICs dans 2 dilutions de CLSI Standard d'Interprétation Non-Susceptibility $\geq 0,5$ mg/L)



Sur les 5 718 isolats viables testés au LNM entre 2005 et 2009, 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). Au total, on a enregistré entre 2005 et 2009 484 isolats de *N. gonorrhoeae* dont la CMI dénote une sensibilité réduite (comprend les CMI situées dans un intervalle de deux dilutions de la référence interprétative de non-sensibilité du CLSI [$\geq 0,5$ mg/L]) à la ceftriaxone et au céfixime (figure 8). 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, de 0,016 mg/L en 2000 à 0,063 mg/L en 2009. On a également observé une variation des CMI du céfixime, mais il n'est pas possible d'établir une CMI modale étant donné que les isolats ont été répartis également dans 3 catégories de CMI (0,016 mg/L, 0,032 mg/L, 0,125 mg/L) (figures 9 et 10). D'après des données préliminaires, la tendance au déplacement vers la « droite » des CMI s'est poursuivie en 2010 (données non indiquées). Ces résultats indiquent que les CMI de ces céphalosporines de la 3^e génération augmentent au fil des ans.

Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2005 à 2009

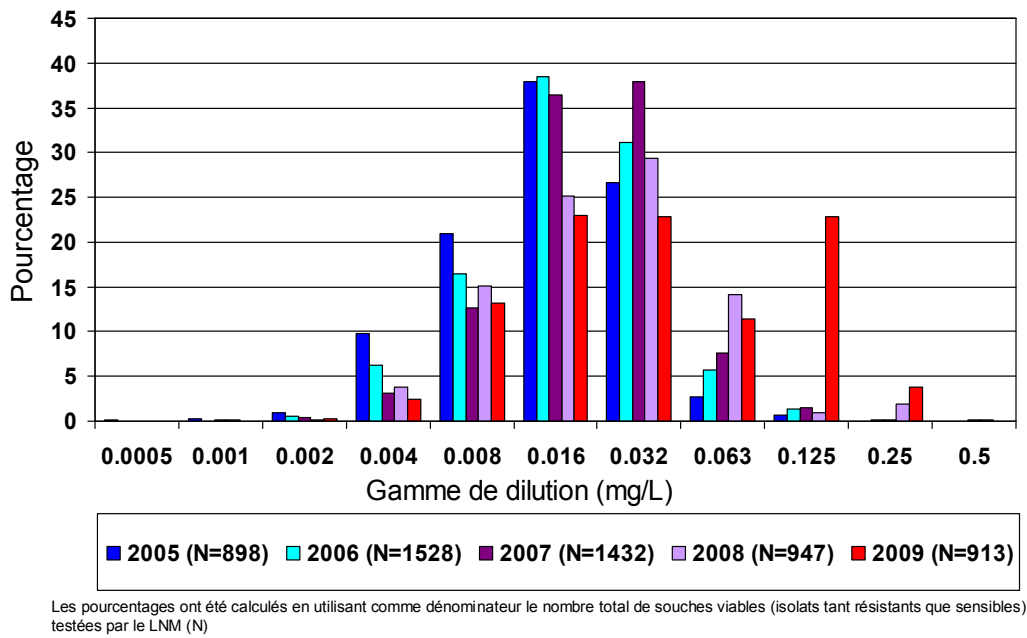
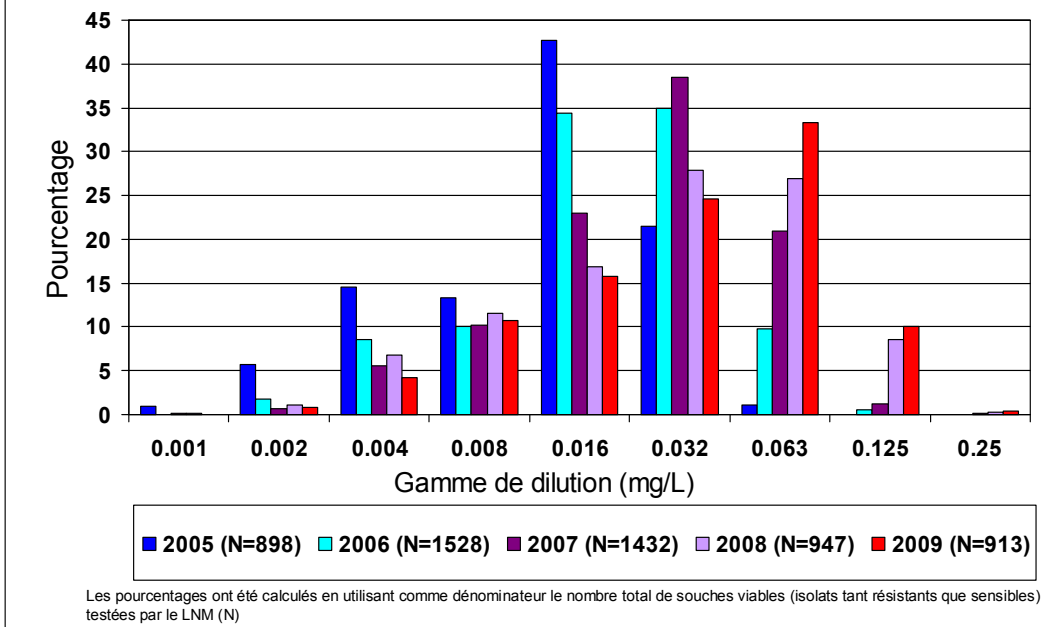
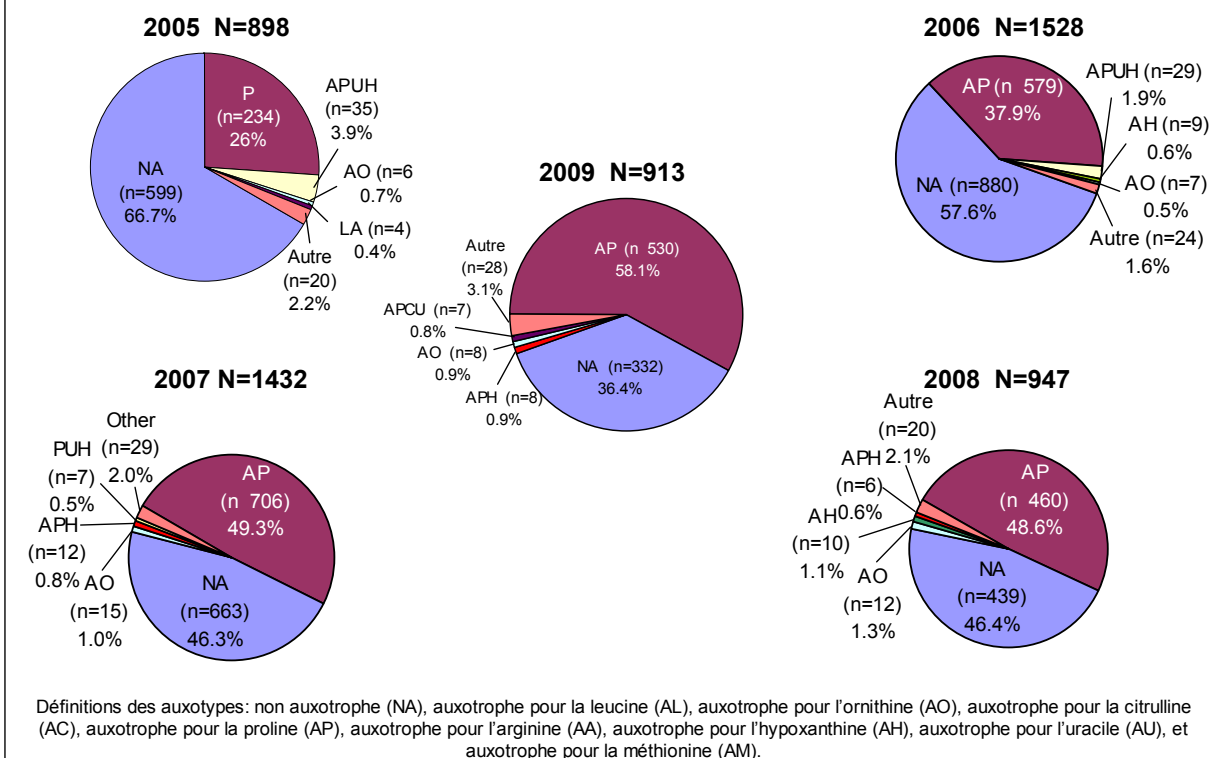


Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2005 à 2009



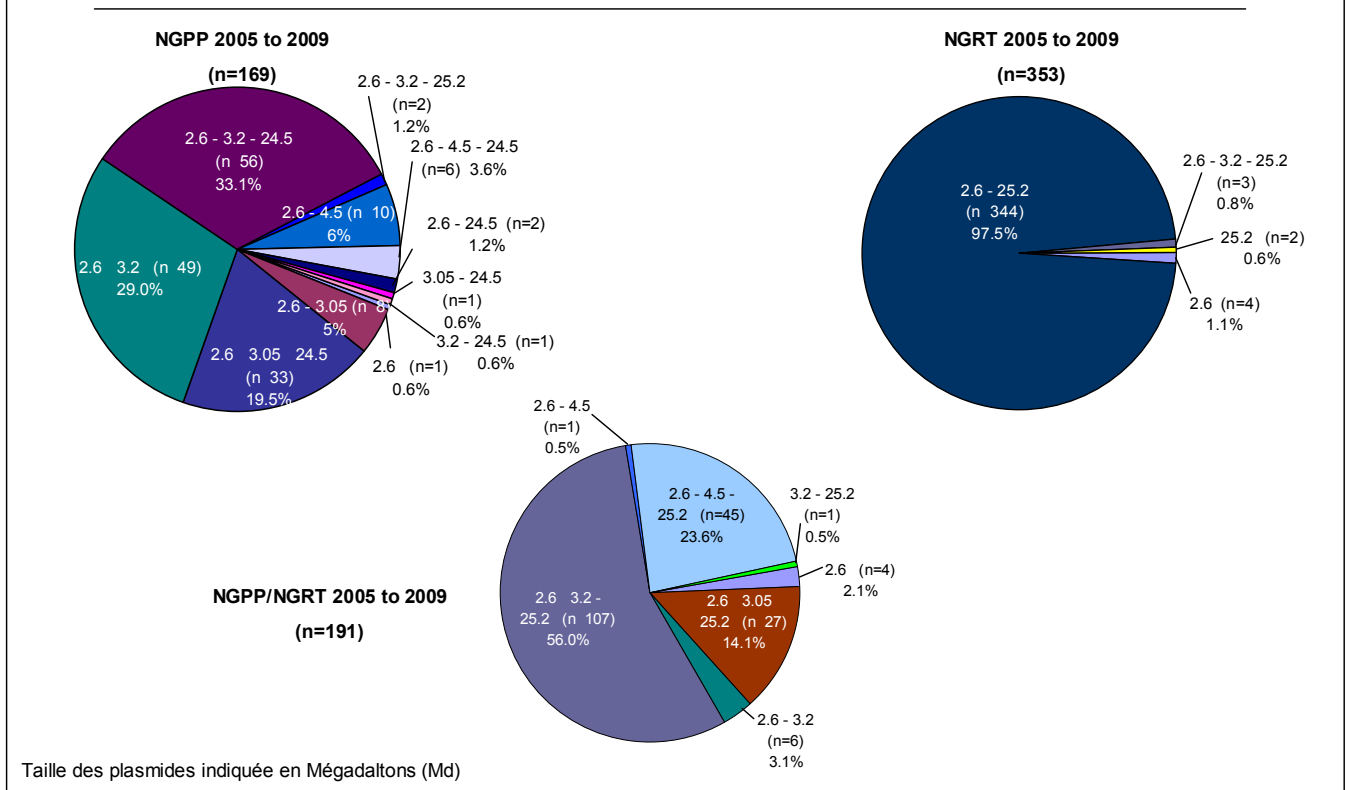
On a également procédé à l'auxotypage de tous les isolats. En 2005 et en 2006, la majorité des isolats étaient non auxotrophes (NA), à raison de 66,2 % et 57,4 % respectivement. Le deuxième auxotype le plus fréquent était l'auxotrophie pour la proline (AP), à raison de 25,9 % et de 37,8 % respectivement. En 2007, 2008 et 2009, l'auxotrophie pour la proline est devenue l'auxotype le plus fréquent, à raison de 49,3 %, de 48,6 % et de 58,1 % respectivement, suivie de l'auxotype NA à raison de 46,3% en 2007, de 46,4 % en 2008 et de 36,4 % en 2009. En 2009, divers autres auxotypes ont également été caractérisés à une fréquence peu élevée, y compris l'auxotrophie pour l'ornithine (AO) à 0,9 %, l'auxotrophie pour la proline et l'hypoxanthine (APH) à 0,9 % et l'auxotrophie pour la proline, la citrulline et l'uracile (APCU) à 0,8 % (figure 11).

Figure 11. Distribution des auxotypes des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada de 2005 à 2009



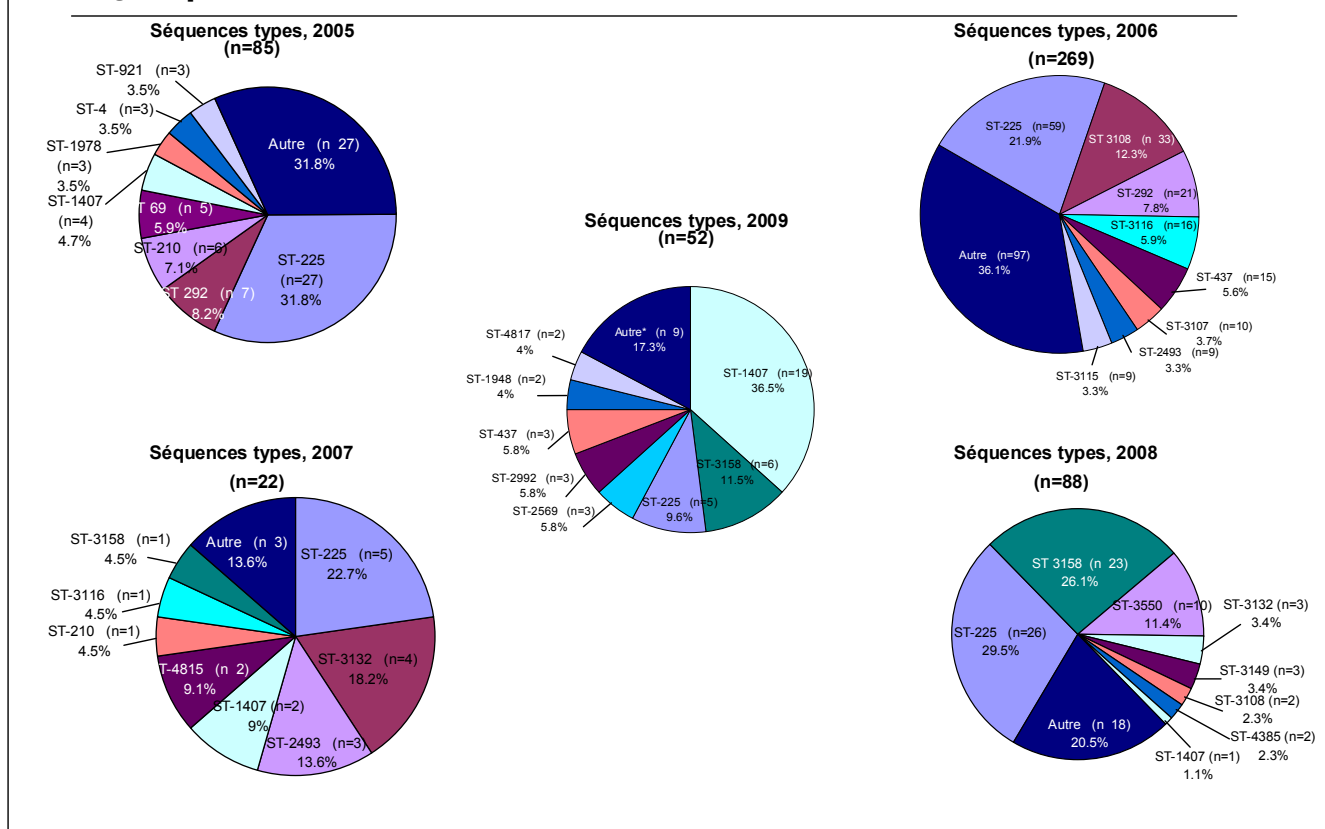
Le profil plasmidique des isolats NGPP, NGRT et NGPP/NGRT est indiqué à la figure 12. Le gène de la β -lactamase était présent dans trois plasmides de taille différente, à savoir 3,05, 3,2 et 4,5 Md. Le plasmide de 3,2 Md était le type le plus répandu parmi les 169 souches de NGPP isolées entre 2005 et 2009, à raison de 63,9 %, suivi du plasmide de 3,05 Md à 24,9 %, puis du plasmide de 4,5 Md à 9,5 %. Ces plasmides coexistaient avec le plasmide cryptique de 2,6 Md et, parfois, avec le plasmide conjugatif de 24,5 Md. Le plasmide de 3,2 Md est également le plasmide codant pour la β -lactamase le plus répandu dans les souches NGPP/NGRT, à raison de 59,7 %. Le plasmide de 25,2 Md qui code pour la résistance à la tétracycline (Tét M) coexistait avec les plasmides cryptiques dans la plupart des souches NGRT et NGPP/NGRT. Parmi les isolats de NGRT testés entre 2005 et 2009, 98,3 % contenaient les plasmides de 2,6 et de 25,2 Md. Les isolats de NGRT représentaient 76,3 % de l'ensemble de la résistance à médiation plasmidique chez *N. gonorrhoeae* entre 2005 et 2009 (544 des 713 souches de NGPP, NGPP/NGRT et NGRT).

Figure 12. Distribution des plasmides à l'intérieur de chacune des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada de 2005 à 2009



Le géotypage moléculaire au moyen de la méthode NG-MAST offre un degré élevé de distinction entre les différents isolats. On a déterminé les séquences types pour divers isolats entre 2005 et 2009, comme le montre la figure 13. En 2010, les séquences types seront déterminées pour tous les isolats de *N. gonorrhoeae*. En 2009, il s'agissait dans la plupart des cas des séquences types ST-1407 et ST-3158, à raison de 36,5 % et de 11,5 % respectivement. 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 séquence type ST-1407 a été observée en Angleterre (9, 10), aux États-Unis (11) et en Australie (12). La séquence ST-1407 est très étroitement liée à la séquence ST-3158 et a été observée en Suède (13).

Figure 13. Répartition, selon la séquence type obtenue au moyen de la méthode NG-MAST, des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM entre 2005 et 2009



Conclusion

Si la pénicilline et la tétracycline n'ont pas été utilisées dans le traitement de la gonorrhée depuis de nombreuses années, l'identification de phénotypes résistants à ces deux antibiotiques facilite cependant 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. Il importe de surveiller de façon continue la sensibilité aux antimicrobiens de *N. gonorrhoea* pour suivre les changements au niveau 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 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. Tableaux de données sur les ITS. 2009. Accessible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its_tab/gonorrhoea_pts-fra.php.
2. Barry, PM and Klausner, JD. The use of cephalosporins for gonorrhée: 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 gonorrhée: 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 érythromycine and decreased susceptibility to azithromycine. *Sex Transm Dis* 1996; 23:270-272.
7. Tapsall JW, Shultz TR, Limnios EA, et al. Failure of azithromycine therapy in gonorrhée 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. <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.