
Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* Rapport sommaire 2005-2008

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

Le présent rapport a été élaboré par :

Irene Martin, chef de section

Pam Sawatzky

Gary Liu

Michelle Boyd

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

Table des matières

Remerciements	4
Sommaire	5
Introduction	6
Méthodes.....	7
Résultats et discussion	10
Conclusion	21
Références.....	22

Figures et tableaux

Tableau 1. Nombre d'isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> testés pour chaque province, 2000-2008.....	7
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 2000 à 2008.....	10
Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> envoyés au Laboratoire national de microbiologie de 2000 à 2008	11
Figure 2. Tendances relativement aux souches NGPP, NGRT, NGRC, NGRC probable de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2000 à 2008	12
Figure 3. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à la ciprofloxacine de 2000 à 2008.....	13
Figure 4. Tendances en matière de sensibilité à la ciprofloxacine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants reçus par le LNM de 2000 à 2008.....	13
Figure 5. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> testés au Canada de 2000 à 2008	14
Figure 6. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2000 à 2008.....	15
Figure 7. Répartition géographique des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistants à l'azithromycine de 2000 à 2008.....	16
Figure 8. 109 isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une sensibilité réduite au céfixime (CMI = 0,25 mg/L et 0,5 mg/L) et à la ceftriaxone (CMI = 0,125 mg/L et 0,25 mg/L) isolés de 2000 à 2008	16
Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2000 à 2008	18
Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> reçus par le LNM de 2000 à 2008.....	18
Figure 11. Distribution des auxotypes des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2005 à 2008.....	19
Figure 12. Distribution des plasmides à l'intérieur de chacune des catégories de résistance aux antimicrobiens des isolats de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> au Canada de 2005 à 2008	20

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 for Northern Alberta, Edmonton (Alberta) :

D^{re} Marie Louie, Marguerite Lovgren

Provincial Laboratory of Public Health for Southern Alberta, Calgary (Alberta) :

D^r 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^{re} Anne-Marie Bourgault, D^{re} Brigitte Lefebvre

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

Hôpitaux régionaux du Nouveau-Brunswick :

D^r Lewis Abbott, D^r Richard Garceau

Queen Elizabeth Hospital, Charlottetown (Île-du-Prince-Édouard) :

D^r Lei Ang

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

D^r Sam Ratnam, Sandra March

Stanton Territorial Hospital Laboratory, Yellowknife (Territoires du Nord-Ouest)

Sommaire

- La gonorrhée est un problème de santé publique majeur au Canada et ses taux sont en hausse depuis 1997.
- 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, 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 858 en 2008 (22,0 %).
- Pour la gonorrhée, les lignes directrices canadiennes en matière de traitement recommandent la ceftriaxone par voie intramusculaire à raison de 125 mg en dose unique ou le céfixime par voie orale à raison de 400 mg en dose unique. 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*.
- 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 et du céfixime de 0,016 µg/ml en 2000 à 0,032 µg/ml en 2008. Dans trois isolats (un en 2004, un en 2007 et un en 2008), la CMI du céfixime était égale à 0,5 µg/mL, ce qui correspond à une sensibilité réduite.
- Entre 2000 et 2008, on a noté une hausse de la prévalence 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 à la baisse.
- 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 2010, on a commencé à mettre sur pied au Canada un système de surveillance sentinelle de *N. gonorrhoeae* en vue de recueillir des données épidémiologiques et de laboratoire intégrées. Les objectifs de la surveillance seraient de déterminer la prévalence et les tendances de la résistance aux antimicrobiens chez *N. gonorrhoeae* dans le but d'élaborer des interventions en santé publique fondées sur des données probantes à l'échelle des populations, de caractériser les souches de *N. gonorrhoeae* tant sensibles que résistantes aux antimicrobiens afin de comprendre leur propagation au Canada et d'orienter les lignes directrices canadiennes en matière de prise en charge des ITS.

Introduction

Neisseria gonorrhoeae est l'agent étiologique de la gonorrhée, la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus couramment déclarée au Canada, avec 12 723 cas signalés en 2008 (1). Le taux national de gonorrhée est en hausse et a augmenté de 156,3 %, passant de 14,9 pour 100 000 en 1997 à 38,2 pour 100 000 en 2008 (1) (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). Une autre difficulté tient à l'abandon de la culture au profit du test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le diagnostic de la gonorrhée, ce qui limite la disponibilité des cultures pour les tests de sensibilités aux antimicrobiens. 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).

Tableau 1. Nombre d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés pour chaque province, 2000-2008

Province	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Colombie-Britannique	161	101	207	115	146	117	86	95	104	1 132
Alberta	52	36	26	34	57	50	96	189	55	595
Saskatchewan	7	5	36	17	42	49	39	34	1	230
Manitoba	35	35	39	45	26	54	53	2	3	292
Ontario	680	805	482	437	442	452	855	705	539	5 397
Québec	221	181	177	138	137	179	392	391	230	2 046
Nouveau-Brunswick	2	1	1	1	2	2	2	8	5	24
Nouvelle-Écosse	43	69	192	4	1	1	0	0	0	310
Terre-Neuve	3	0	3	9	0	1	9	14	10	49
Île-du-Prince-Édouard	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Territoires du Yukon	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Nombre total d'isolats testés au LNM	1206	1234	1163	800	855	905	1532	1438	947	10080
Nombre total d'isolats résistants à au moins un antibiotique	1092	1100	926	703	802	850	1472	1395	929	9269
Nombre total d'isolats testés dans chaque province	4458	4591	4465	4235	4018	3619	4201	4275	3907	37769
Nombre total de cas signalés au Canada	6189	6756	7365	8241	9317	9199	11334	11873	12723	82997

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*.

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 (4) sauf pour l'érythromycine (5) et l'azithromycine (6, 7).

Antibiotique	Référence interprétative de la CMI (mg/L)				Source de l'antibiotique
	S	I	R	SR	
Pénicilline	≤ 0,06	0,12- 1,0	≥ 2,0		Sigma #P 7794
Tétracycline	≤ 0,25	0,5 - 1,0	≥ 2,0		Sigma #T 3383
Érythromycine	≤ 1,0		≥ 2,0		Sigma #E 5389
Spectinomycine	≤ 32,0	64,0	≥ 128,0		Sigma #S 9007
Ceftriaxone	≤ 0,25			> 0,25	Sigma #C 5793
Ciprofloxacine	≤ 0,06	0,12 - 0,5	≥ 1,0		Bayer Health Care
Céfixime	≤ 0,25			> 0,25	Wyeth - Ayerst
Azithromycine	≤ 1,0		≥ 2,0		Pfizer

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

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 Md)
NGRT	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét ≥ 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 ≥ 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 Azi ≥ 2,0 mg/L
RSpec	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la spectinomycine	R Spec ≥ 128 mg/L
SRCx	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> à sensibilité réduite à la ceftriaxone	CMI Cx ≥ 0,5 mg/L
SRCe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> à sensibilité réduite au céfixime	CMI Cé ≥ 0,5 mg/L

Résultats et discussion

Sur les 10 080 isolats testés au LNM entre 2000 et 2008, 9 269 (91,9 %) se sont révélés être résistants à au moins un des antibiotiques suivants : pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, azithromycine et érythromycine. Au total, 723 isolats (7,1 %) étaient sensibles à tous ces antibiotiques. En 2008, 23,8 % (929 sur 3 907) de tous les isolats de *N. gonorrhoeae* testés étaient résistants à au moins un antibiotique (figure 1). La caractérisation de chaque isolat de *N. gonorrhoeae* résistant est présentée au tableau 4.

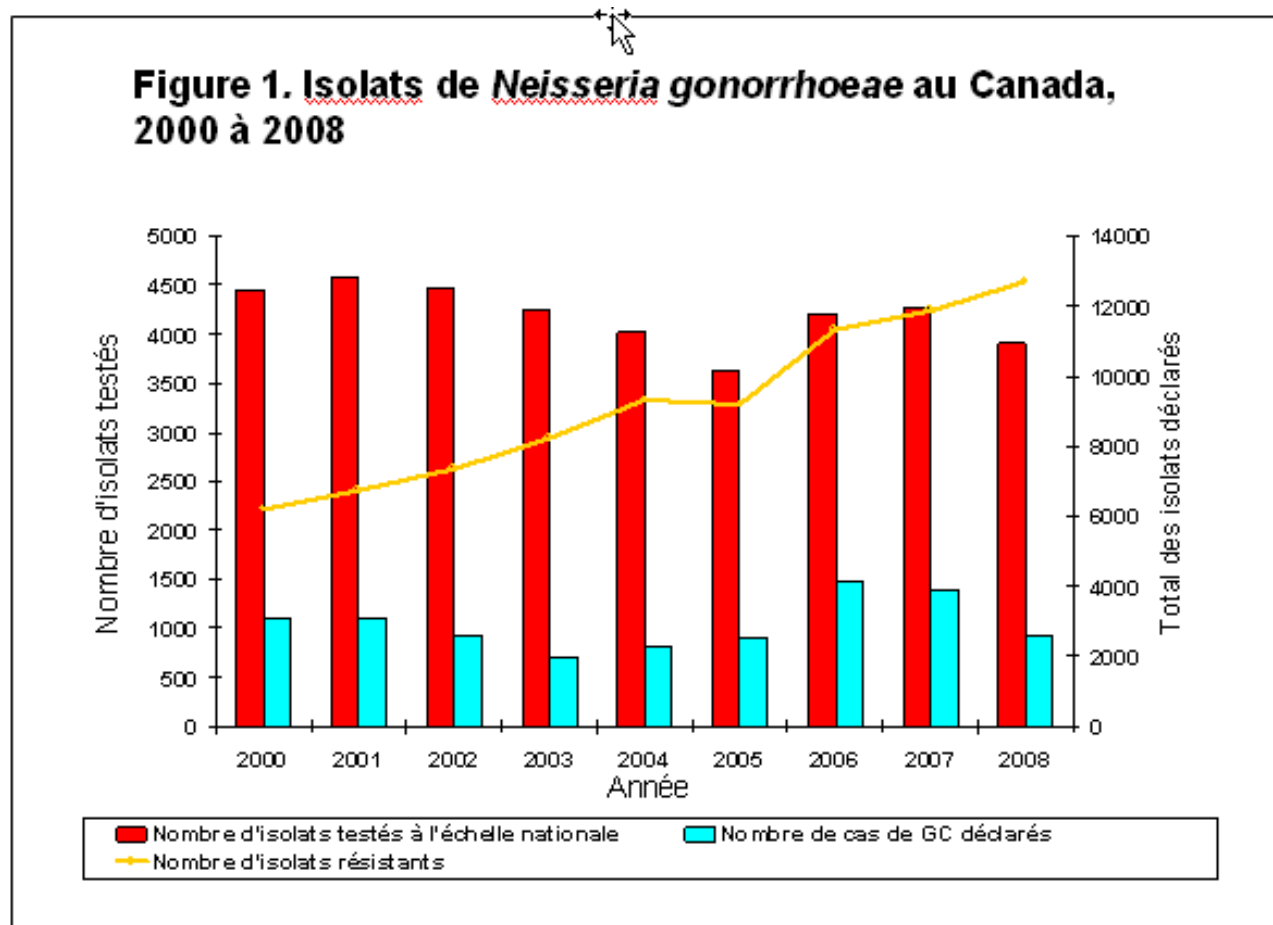
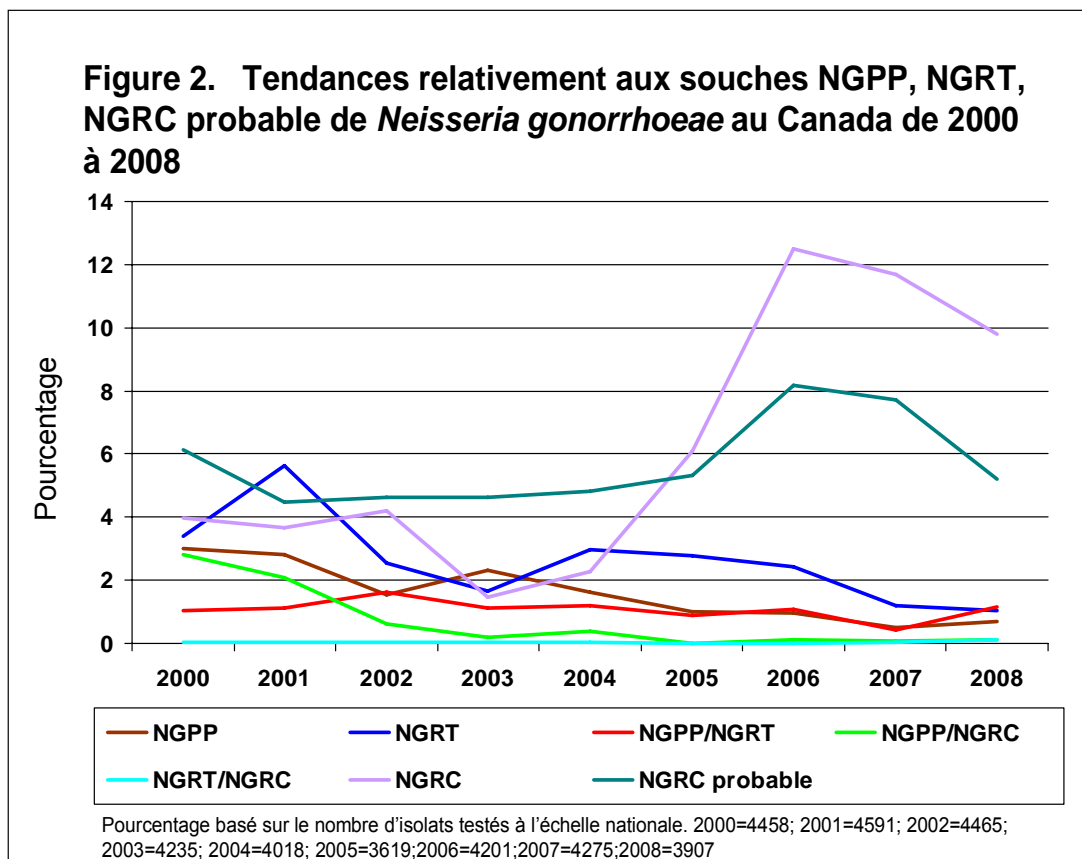


Tableau 4. Caractérisation de tous les isolats de *Neisseria gonorrhoeae* envoyés au Laboratoire national de microbiologie de 2000 à 2008

Caractérisation		2000	2001	2002	2002	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Résistance à médiation plasmidique	NGPP	21	43	44	73	41	17	26	12	10	287
	NGPP/RCip	2	11	6	5	3	10	3	3	13	56
	NGPP/RCip/RÉry	1	1	2	0	0	1	0	0	0	5
	NGPP/RCip/RTét	3	3	3	3	7	3	2	0	0	24
	NGPP/RTét	108	66	14	16	12	6	10	6	1	239
	NGPP/RÉry	0	6	0	1	2	0	0	1	3	13
	NGPP/NGRC	125	96	27	8	15	0	5	3	0	279
	NGPP/NGRC/RCip	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
	NGPP/NGRT	33	37	48	26	24	8	10	4	10	200
	NGPP/NGRT/RCip	7	7	20	17	22	23	31	9	31	167
	NGPP/NGRT/RCip/RÉry	1	7	4	4	2	1	4	4	4	31
	NGPP/NGRT/RÉry	6	1	1	0	0	0	0	0	0	8
	NGPP/NGRT/AziR/RCip/RÉry	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	NGRT	102	236	106	57	112	82	84	37	29	845
	NGRT/RCip	1	10	6	8	4	14	12	11	8	74
	NGRT/RCip/RÉry	2	6	1	3	1	2	1	3	3	22
	NGRT/RÉry	8	4	1	3	1	1	5	0	0	23
	NGRT/RPén	38	3	0	0	1	1	0	0	0	43
	NGRT/RCip/RPén	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	NGRT/NGRC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
NGRT/NGRC/RCip	1	1	1	1	1	0	0	2	5	12	
Résistance à médiation chromosomique	AziR/RÉry	0	0	0	0	3	3	3	0	0	9
	AziR/RÉry/RTét	0	0	0	0	1	1	0	2	0	4
	AziR/RCip	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	AziR/RCip/RÉry/RTét	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	AziR/RCip/RÉry	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	SRCe/RCip	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	SRCe/RCip/RÉry	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	RCip	5	13	3	11	27	44	163	161	87	514
	RCip/RÉry	2	4	0	1	7	8	54	214	62	352
	RCip/RÉry/RTét	1	0	8	9	39	39	22	28	8	154
	RCip/RTét	4	5	16	12	30	71	100	34	48	320
	RCip/RPén	0	0	0	0	0	1	6	0	2	9
	RÉry	16	4	4	4	4	8	7	2	0	49
	RÉry/RTét	49	8	21	29	32	23	16	0	0	178
	RPén	0	2	2	0	0	0	2	0	1	7
	RPén/RTét/RCip/SRCe	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	RPén/RTét	0	0	0	0	0	0	0	3	2	5
	RTét	105	148	194	154	125	67	37	23	9	862
	NGRC	167	139	162	49	43	10	6	3	3	582
	NGRC/RAzi	5	3	10	1	1	0	3	0	0	23
	NGRC/RCip	5	30	16	12	47	209	514	494	375	1 702
	NGRC/RAzi/RCip	0	0	0	0	0	2	2	2	4	10
	NGRC Probable	257	185	195	182	145	55	24	11	5	1 059
	NGRC Probable /RCip	16	21	11	14	49	137	320	318	198	1 084
	NGRC Probable /RAzi/RCip	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
	Souche sensible	104	114	222	76	48	48	56	37	18	723
	Contamination ou absence de croissance	Croissance insuffisante/nulle/contamination	10	20	15	21	5	7	4	6	0
Total		1 206	1 234	1 163	800	855	905	1 532	1 438	947	10 080

Entre 2000 et 2008, on a observé une augmentation de la prévalence des isolats de *N. gonorrhoeae* de type NGRC, tandis que pour celle des souches présentant une résistance à médiation plasmidique (NGPP, NGRT et NGPP/NGRT), la tendance était à la baisse, comme l'indique la figure 2. Le taux d'isolats de NGRC a augmenté, passant de 3,9 % en 2000 (177 cultures sur 4 458) à 9,8 % en 2008 (382 cultures sur 3 907) et 5,2 % des isolats ont été classés dans la catégorie des souches NGRC probable. Durant la même période, le taux d'isolats de NGPP a diminué de 3,0 % (135 cultures sur 4 458) à 0,7 % (27 cultures sur 3 907). Le taux d'isolats de NGRT a diminué de 3,4 % (151 cultures sur 4 458) en 2000 à 1,05 % (41 cultures sur 3 907) en 2008 (figure 2).



Les souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la ciprofloxacine représentaient 11,0 % (4 601 sur 37 769) de toutes les souches isolées entre 2000 et 2008 (figure 3). Le nombre d'isolats a augmenté, passant de 59 en 2000 (1,3 %) à 858 en 2008 (22,0 %). Le mode des CMI de la ciprofloxacine est passé de 0,016 µg/mL en 2000 à 16,0 µg/mL en 2008 (figure 4). Sur les 858 isolats résistants à la ciprofloxacine caractérisés en 2008, 89,8 % (n = 771) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique; 379 (44,2 %) étaient de type NGRC. Les isolats résistants à la ciprofloxacine prédominent dans les provinces du Centre et de l'Ouest. Parmi tous les isolats caractérisés entre 2000 et 2008 dans les provinces du Centre, 9,9 % étaient résistants à la ciprofloxacine (n = 3759). Durant la même période, 2,1 % de toutes les cultures de *N. gonorrhoeae* isolées dans la région de l'Ouest étaient résistants à la ciprofloxacine (n = 794). Les taux de résistance à la ciprofloxacine dans les provinces des Prairies et de l'Est étaient considérablement moins élevés, à 0,05 % et 0,08 % respectivement (figure 3).

Figure 3. Répartition géographique des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine de 2000 à 2008

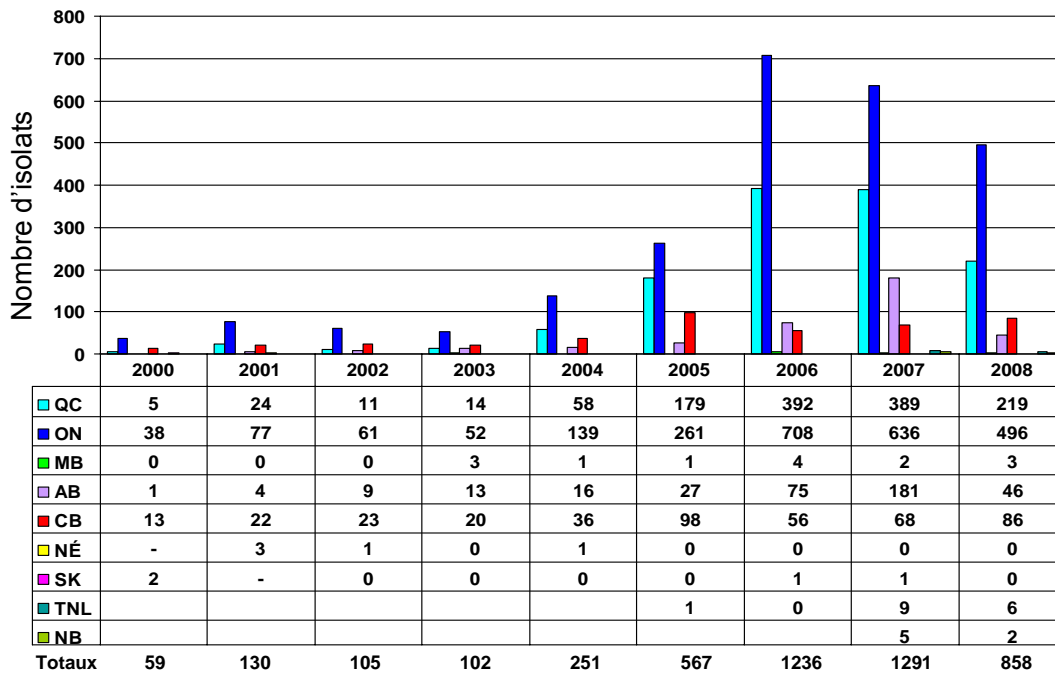
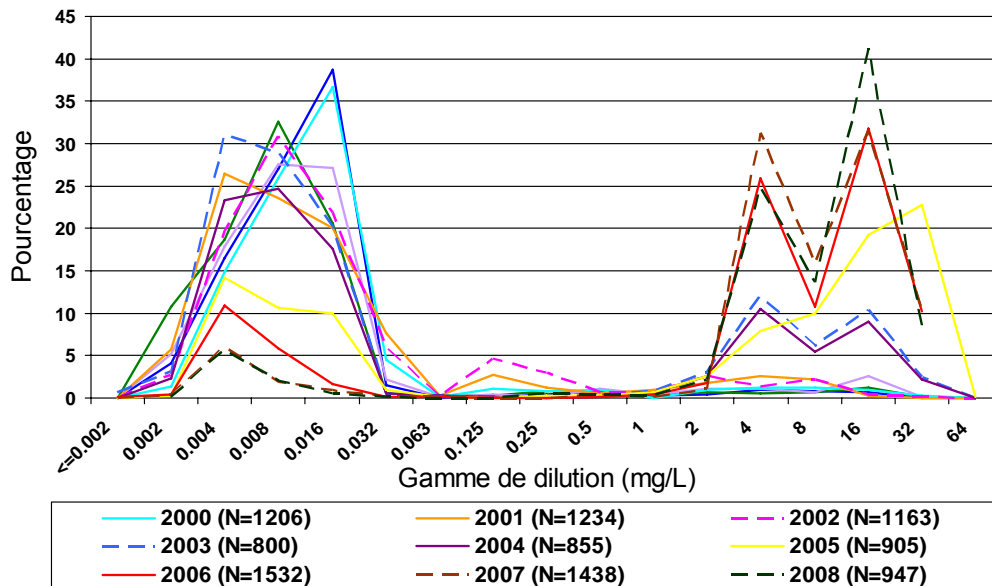


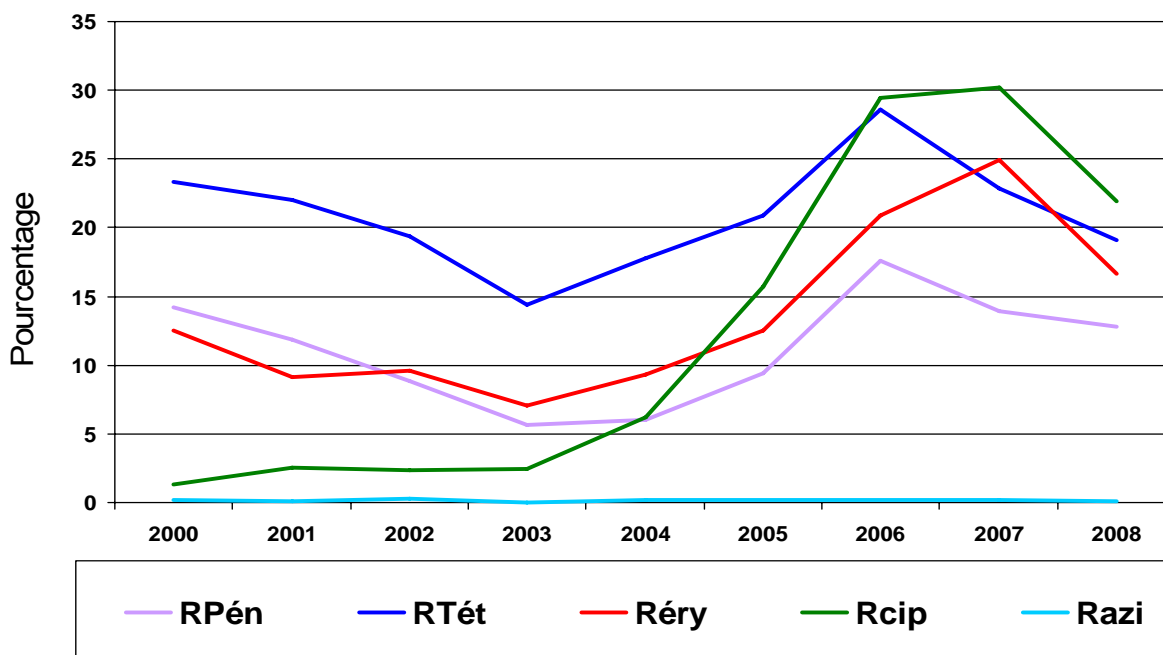
Figure 4. Tendances en matière de sensibilité à la ciprofloxacine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants reçu par le NML de 2000 à 2008



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 13,6 % (5 127 sur 37 769) de toutes les souches isolées entre 2000 et 2008. En 2000, on n'avait recensé que 12,5 % d'isolats (559 sur 4 458) résistants à l'érythromycine (figure 5). En 2007, le taux a augmenté à 24,9 % (1 064 isolats sur 4 278), puis a diminué encore à 16,7 % (653 isolats sur 3 907) en 2008. Sur les 653 isolats résistants à l'érythromycine caractérisés en 2008, tous étaient également résistants à au moins un autre antibiotique. Au total, 382 (58,5 %) 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. On a observé une diminution du taux de résistance à la pénicilline entre 2000 et 2003 de 14,2 % (633 isolats sur 4 458) à 5,6 % (240 isolats sur 4 235) suivie d'une nouvelle augmentation à 12,8 % en 2008 (500 sur 3 907). La résistance à la tétracycline a suivi la même tendance avec une baisse de son taux entre 2000 et 2003 de 23,3 % (1 040 isolats sur 4 458) à 14,3 % (608 isolats sur 4 235), suivie d'une nouvelle hausse à 19,1 % en 2008 (746 sur 3 907) (figure 5).

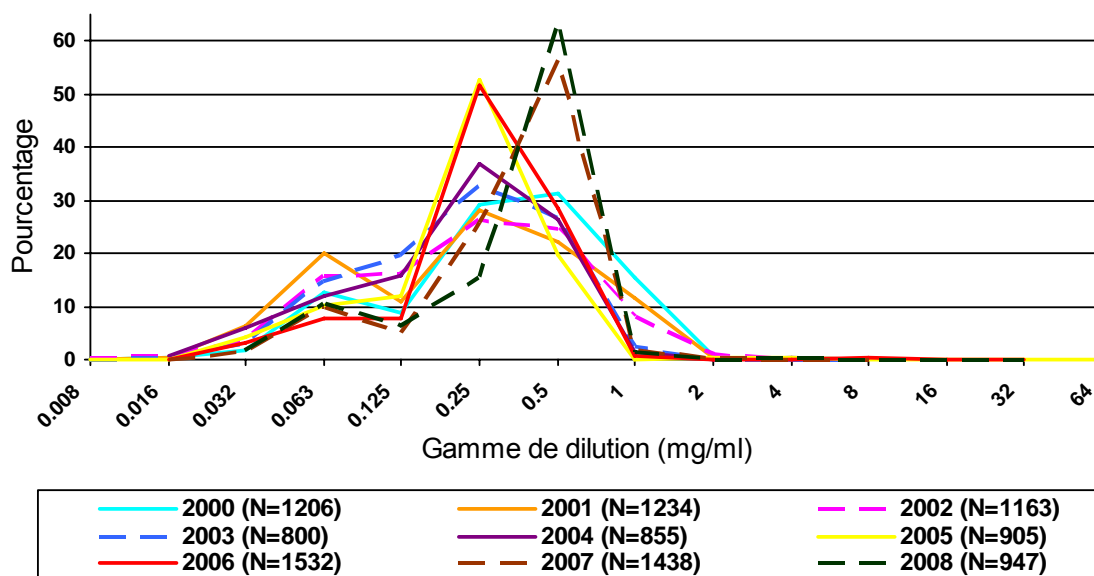
Figure 5. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au Canada de 2000 à 2008



Pourcentage basé sur le nombre d'isolats testés à l'échelle nationale. 2000=4458; 2001=4591; 2002=4465; 2003=4235; 2004=4018; 2005=3619; 2006=4201; 2007=4275; 2008=3907.

Les souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à l'azithromycine représentaient 0,15 % (58 sur 37 769) de toutes les souches isolées entre 2000 et 2008. Le mode des CMI de l'azithromycine est passé de 0,25 µg/mL en 2001 à 0,5 µg/mL en 2007 (figure 6). Chacun des 58 isolats résistants à l'azithromycine présente également une résistance à au moins un autre antibiotique (figure 7).

Figure 6. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada de 2000 à 2008



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 2000 à 2008

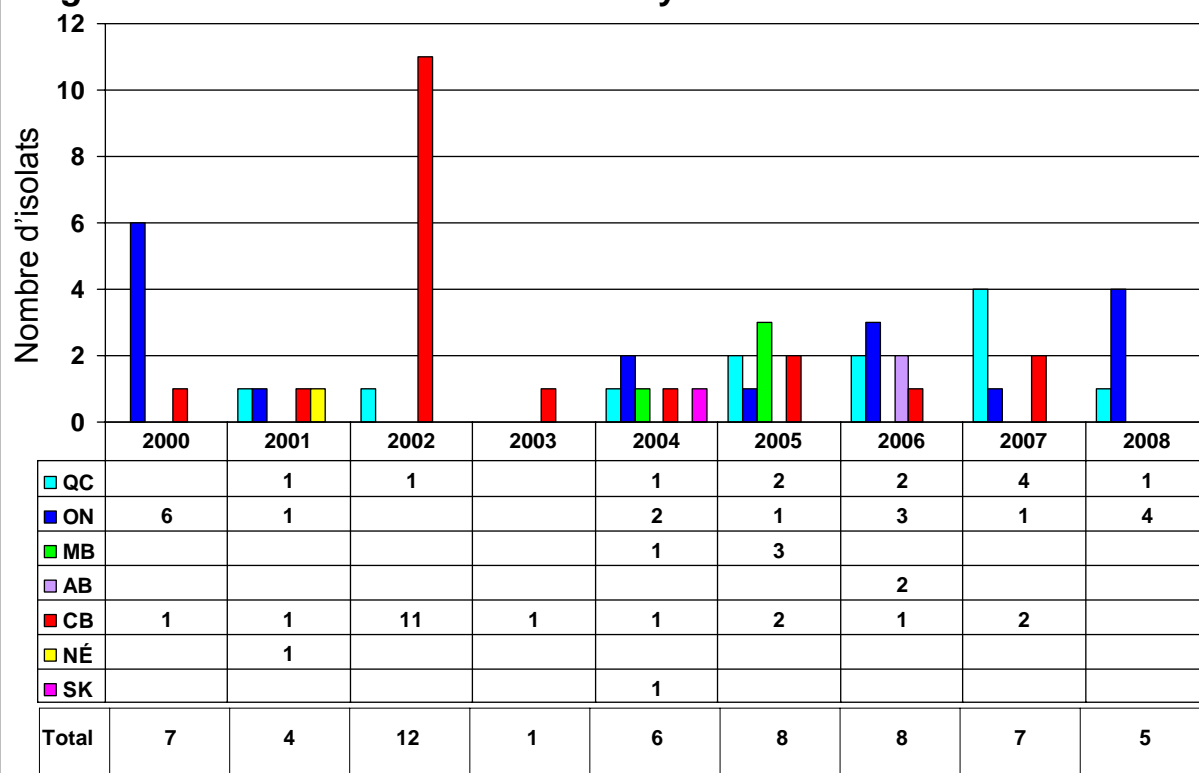
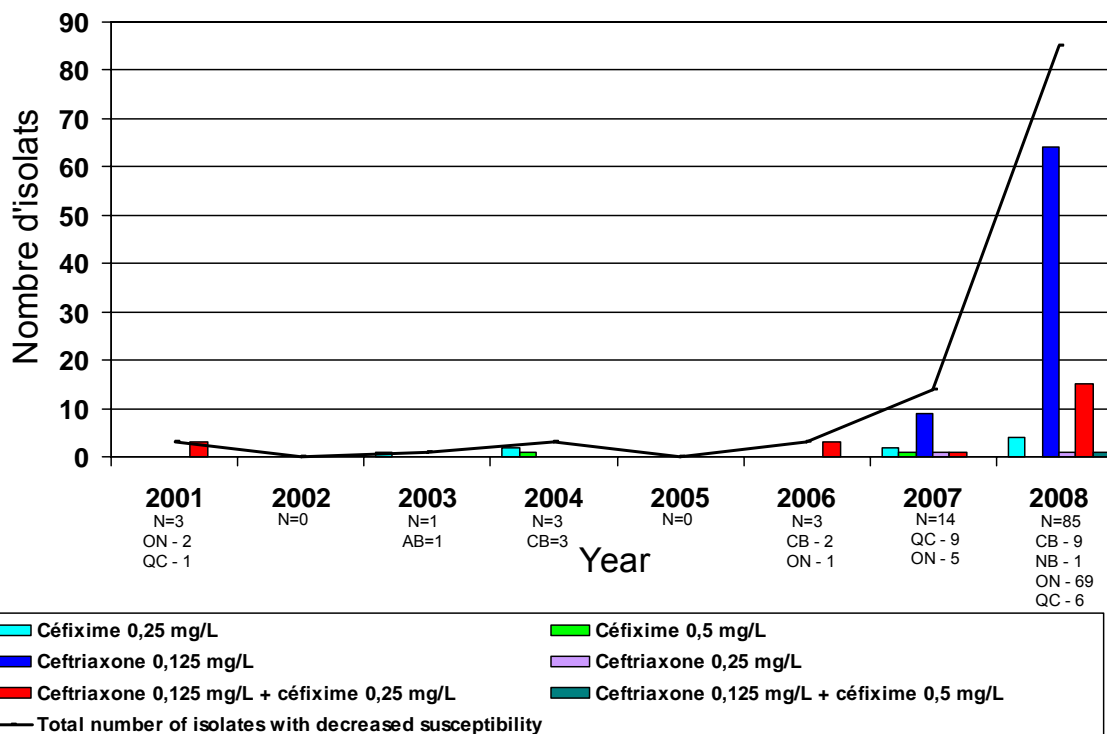


Figure 8. 109 isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite au céfixime (CMI = 0,25 mg/L et 0,5 mg/L) et à la ceftriaxone (CMI = 0,125 mg/L et 0,25 mg/L) isolés de 2001 à 2008



Sur les 10 080 isolats testés au LNM entre 2000 et 2008, aucun n'a révélé de résistance à la spectinomycine, au céfixime ou à la ceftriaxone. On a recensé au total 109 isolats de *N. gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone et au céfixime entre 2001 et 2008 (figure 8). Dans trois isolats (un en 2004, un en 2007 et un en 2008), la CMI du céfixime était égale à 0,5 µg/mL, ce qui correspond à une sensibilité réduite selon les lignes directrices du CLSI. Ces isolats dont la CMI dénote une sensibilité réduite aux céphalosporines de la 3^e génération ont été recensés dans plusieurs provinces du pays. En 2001, de tels isolats ont été caractérisés en Ontario (n = 2) et au Québec (n = 1). Entre 2003 et 2006, on en a observé en Alberta (n = 1), en Colombie-Britannique (n = 5) et en Ontario (n = 1). En 2007, une augmentation de l'incidence de ces isolats n'a été observée que dans deux provinces, le Québec (n = 9) et l'Ontario (n = 5). En 2008, 85 isolats ont été caractérisés au Canada (Ontario, n = 69; Colombie-Britannique, n = 9; Québec n = 6 et Nouveau-Brunswick, n = 1). Toutefois, d'après les tests effectués au LNM, le mode des CMI du céfixime et de la ceftriaxone s'est déplacé de 0,016 µg/mL en 2000 à 0,032 µg/mL en 2008 (figures 9 et 10). D'après des données préliminaires, la tendance au déplacement vers la « droite » des CMI s'est poursuivie en 2009 (données non indiquées). Ces résultats indiquent que les CMI de ces céphalosporines de la 3^e génération sont appelées à augmenter avec le temps.

Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçu par le LNM de 2000 à 2008

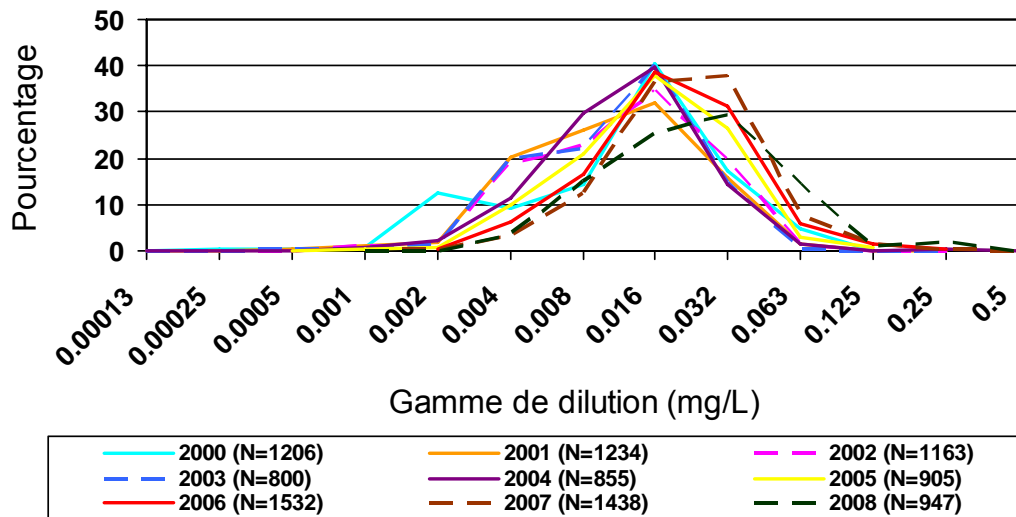
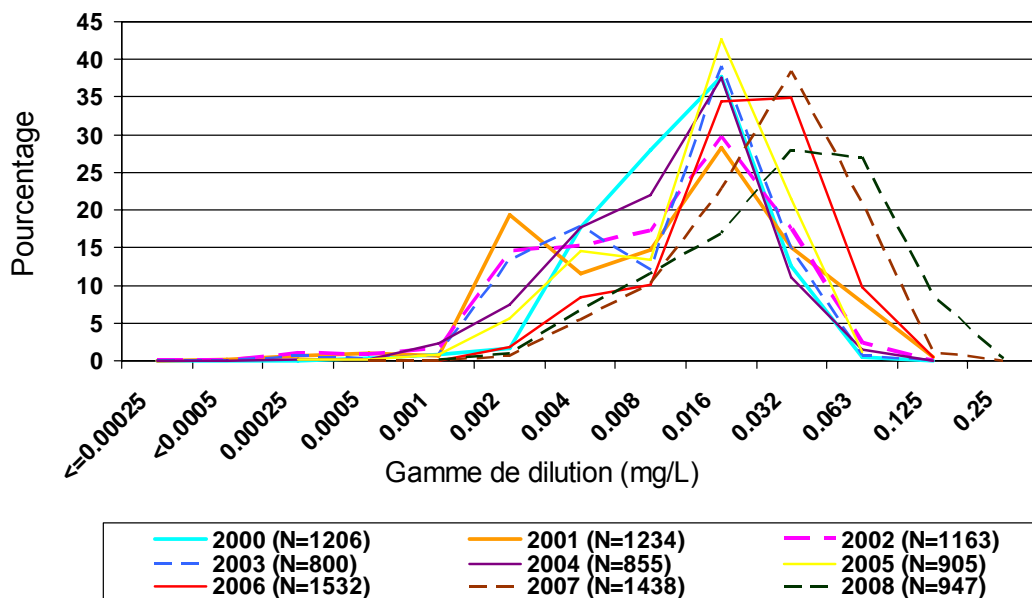
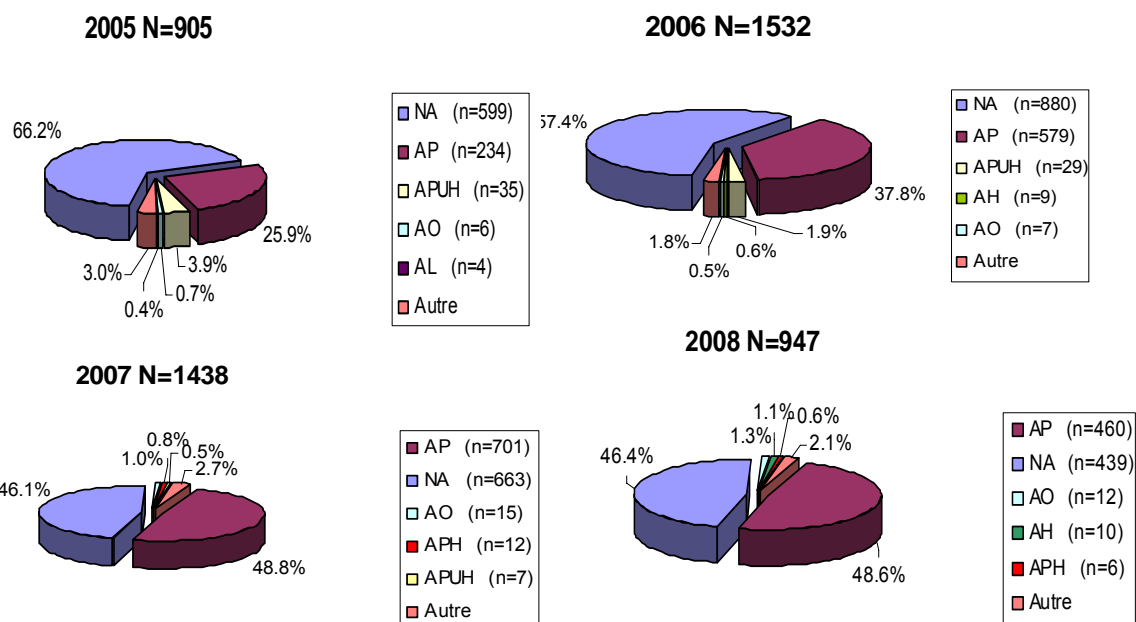


Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* reçus par le LNM de 2000 à 2008



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 et en 2008, l'auxotrophie pour la proline est devenue l'auxotype le plus fréquent, à raison de 48,8 % et de 48,6 % respectivement, suivie de la NA à raison de 46,1 % en 2007 et de 46,4 % en 2008. Divers auxotypes ont également été caractérisés à une fréquence peu élevée, y compris l'auxotrophie pour la proline, l'uracile et l'hypoxanthine (APUH) à 6,3 %, l'auxotrophie pour l'ornithine (AO) à 3,5 %, l'auxotrophie pour l'hypoxanthine (AH) à 1,7 % et l'auxotrophie pour la proline et l'hypoxanthine à 1,4 % de tous les isolats examinés entre 2005 et 2008 (figure 11).

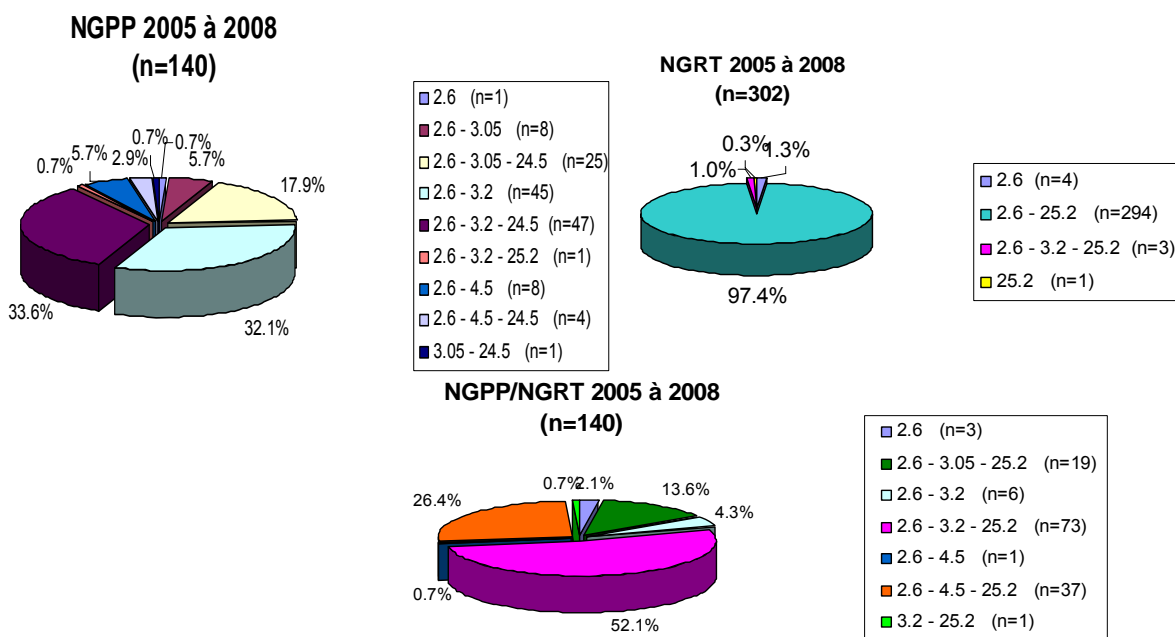
Figure 11. Auxotype Distribution of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in Canada, 2005 - 2008



Définitions des auxotypes: non auxotrophe (NA), auxotrophe pour la leucine (AL), auxotrophe pour l'ornithine (AO), auxotrophe pour la citrulline (AC), auxotrophe pour la proline (AP), auxotrophe pour l'arginine (AA), auxotrophe pour l'hypoxanthine (AH), auxotrophe pour l'uracile (AU), et auxotrophe pour la méthionine (AM).

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 140 souches de NGPP isolées entre 2005 et 2008, à raison de 66,4 %, suivi du plasmide de 3,05 Md à 24,3 %, puis du plasmide de 4,5 Md à 8,6 %. 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 56,4 %. 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 2008, 98,3 % contenaient les plasmides de 2,6 et de 25,2 Md. Les isolats de NGRT représentaient 75,9 % de l'ensemble de la résistance à médiation plasmidique chez *N. gonorrhoeae* entre 2005 et 2008 (442 des 582 souches de NGPP, NGPP/NGRT et NGRT).

Figure 12. Plasmid Distribution within Antimicrobial Classifications of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in Canada, 2005 - 2008



Taille des plasmides indiquée Mégadaltons (Md)

Conclusion

Pour la gonorrhée, les lignes directrices canadiennes en matière de traitement recommandent la ceftriaxone par voie intramusculaire à raison de 125 mg en dose unique ou le céfixime par voie orale à raison de 400 mg en dose unique (8). 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. Le suivi en continu de la sensibilité aux antimicrobiens de *N. gonorrhoea* est important pour surveiller les changements au niveau de la prévalence des populations d'isolats résistants et leur propagation dans toutes les régions du pays. Ces données de la surveillance peuvent être utilisées pour anticiper la nécessité de réviser les lignes directrices en matière de traitement avant que la résistance ne devienne prévalente dans une région et qu'elle n'affaiblisse les mesures de lutte contre la gonorrhée.

Références

1. Public Health Agency of Canada, Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Community Acquired Infections Division. Available: http://www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-surv-epi/nat_surv-eng.php. Accessed: November 10, 2010.
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. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement M100-S20 vol. 30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, 2010.
5. 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.
6. 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.
7. 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/>.
8. Public Health Agency of Canada. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2008 Edition, Ottawa, Ontario. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-eng.php>. Accessed: November 10, 2010.