AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA

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

Rapport sommaire annuel de 2019

Unité des streptocoques et des ITS
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada

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

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 2019

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

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

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé
Date de publication :

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP57-3F-PDF
ISBN : 2292-2733
Pub. : 210175

REMERCIEMENTS

Auteurs et principaux collaborateurs :

Unité des streptocoques et des ITS
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada
Pam Sawatzky, Gary Liu, Angela Yuen, Robyn Thorington, Irene Martin (chef de section)
Dr Michael Mulvey (chef, Résistance aux antimicrobiens et infections nosocomiales)

Autres collaborateurs :

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
Dre Joséphine Aho, Lillian Lourenco, Cassandra Lybeck

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
Stacy Sabourin, Ulrick Auguste

Le présent rapport a été soumis à l'examen des directeurs de laboratoires provinciaux et territoriaux du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC).

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 :
Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.)
Dre Linda Hoang, Ana Paccagnella
Provincial Laboratory of Public Health Alberta, Edmonton (Alberta)
Dr Graham Tipples, Dr Mathew Diggle, Donna Burton, LeeAnn Turnbull, Marnie Andersen
Saskatchewan Disease Control Laboratory, Regina (Saskatchewan)
Dre Jessica Minion, Rosanne Kitzul
Laboratoire provincial de Cadham, Winnipeg (Manitoba)
Dr Paul Van Caessele, Dr David Alexander
Laboratoire de santé publique de l'Ontario (Ontario)
Dre Vanessa Allen, Faheem Siddiqi, Rae Bosy, Anne Maki
Laboratoire de santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue (Québec)
Dr Michel Roger, Dre Brigitte Lefebvre, Nadia Zaïd
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse)
Dr David Haldane
Hôpitaux régionaux du Nouveau-Brunswick
Dr Richard Garceau, Dre Rita Gad
Laboratoire de santé publique de Terre-Neuve, St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)
Dr George Zahariadis, Laura Gilbert
Gouvernement du Territoires du Nord-Ouest, Yellowknife (Territoires du Nord-Ouest)
Myrna Matheson, Colin Eddie, Heather Hannah

Aucune culture de *Neisseria gonorrhoeae* n'a été signalée au LNM ni reçue du Nunavut ou du Yukon.

Table des matières

REMERCIEMENTS 3

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS 7

SOMMAIRE 8

Figure A. Tendances de *Neisseria gonorrhoeae* MR-GC au Canada de 2015 à 2019[a] 9

Figure B. Tendances de *Neisseria gonorrhoeae* UR-GC au Canada de 2015 à 2019[a] 9

Figure C. Tendances de la sensibilité aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2015-2019[a] 10

Figure D. Tendances émergentes et répandues séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM, 2015-2019 11

INTRODUCTION 12

MÉTHODES 14

Tableau 1. Résumé des cultures de *Neisseria gonorrhoeae* et des données de laboratoire reçues par le LNM, de 2015 à 2019 15

Tableau 2. Critères d'interprétation de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* 16

Tableau 3. Définitions correspondant à la caractérisation de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* 17

RÉSULTATS ET ANALYSE 17

Figure 1. Cas de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2000 à 2019 18

Tableau 4. Âge des patients et site de prélèvement des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM, 2019 (N=4 334) 19

TENDANCES EN MATIÈRE DE SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES 20

Figure 2. Tendances en matière de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2008 à 2019[ab] 21

GONOCOQUES MULTIRÉSISTANTS (MR) ET ULTRARÉSISTANTS (UR) AUX ANTIBIOTIQUES 21

Figure 3. Tendances des isolats GC-MR et GC-UR au Canada, 2015-2019 22

Figure 4. Tendances des antibiotiques associés aux GC-MR au Canada, 2015 – 2019 23

CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION 23

Figure 5. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite au céfixime par province, 2015 à 2019 24

Tableau 5. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite au céfixime par province, 2015 à 2019 24

Figure 6. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone par province, 2015 à 2019 25

Tableau 6. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone par province, 2015 à 2019 25

Figure 7. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 26

Figure 8. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 26

Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 27

Tableau 7. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 27

Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 28

Tableau 8. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 28

AZITHROMYCINE 29

Figure 11. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine par province, 2015 à 2019 29

Tableau 9. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine par province, 2015 à 2019 30

Figure 12. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 30

Figure 13. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 31

Tableau 10. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a] 31

CO-RÉSISTANCE – AZITHROMYCINE ET CÉPHALOSPORINES 32

Tableau 11. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant à la fois une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine 32

CIPROFLOXACINE 32

Figure 14. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine par province/territoire, 2015 à 2019 33

Tableau 12. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine par province/territoire, 2015 à 2019 33

ERTAPÉNÈME 34

Figure 15. Tendances en matière de sensibilité à l'ertapénème des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 34

GENTAMICINE 35

Figure 16. Tendances en matière de sensibilité à la gentamicine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019 35

MÉTHODE NG-MAST (*NEISSERIA GONORRHOEAE* MULTI-ANTIGEN SEQUENCING) 36

Figure 17. Répartition, selon la séquence type NG-MAST, des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM, 2019; N=2 921 37

Figure 18. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM, 2015 – 2019 38

Figure 19. Répartition à l'échelle provinciale des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019; N=2 921 39

Figure 20. Répartition des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae* au sein des provinces, 2019; N=2 921[a] 40

Figure 21. Caractérisation de la résistance pour chacune des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019; N=2 921 44

Figure 22. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019 46

Figure 23. Relations génétiques entre les séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae* les plus prévalents en 2019 49

CONCLUSION 50

ANNEXE A 53

RÉFÉRENCES 54

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centre de contrôle des maladies et de la prévention), États-Unis
CMI	Concentration minimale inhibitrice
gbHARSAH	Hommes homosexuels, bisexuels et autres ayant des rapports sexuels avec des hommes
GC-MR	Gonocoques multirésistants
GC-UR	Gonocoques ultrarésistants
I	Intermédiaire
ITS	Infections transmissibles sexuellement
LDCITS	Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement
LNM	Laboratoire national de microbiologie
N	Dénominateur
NG-MAST	*Neisseria gonorrheae* Multi Antigen Sequence Typing
NGPP	*Neisseria gonorrhoeae* producteur de pénicillinase
NGRT	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline (plasmide)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PSAG-Canada	Programme de surveillance antimicrobienne du gonocoque-Canada
R	Résistant
RAzi	Résistance à l'azithromycine
Rcip	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine
RPén	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la pénicilline
Rspec	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la spectinomycine
RTét	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline (chromosomique)
S	Sensible
SARGA	Surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens
SR	Sensitibilité réduite
SRCé	*Neisseria gonorrhoeae* avec sensitibilité réduite au céfixime
SRCx	*Neisseria gonorrhoeae* avec sensitibilité réduite au ceftriaxone
ST	Séquences types
TAAN	Tests d’amplification des acides nucléiques

SOMMAIRE

- Le présent rapport renferme les données de surveillance en laboratoire relatives aux isolats de *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) par des laboratoires de microbiologie provinciaux, entre 2015 et 2019 dans le cadre du Programme de surveillance antimicrobienne du gonocoque (PSAG Canada).

- Au Canada, le taux déclaré de gonorrhée est à la hausse et a considérablement augmenté depuis 2001, passant de 21,8 cas pour 100 000 personnes à un taux de 94,3 cas pour 100 000 personnes en 2019. La gonorrhée est la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus couramment déclarée au Canada, avec 35 443 cas signalés en 2019.

- La résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens représente une grave menace au traitement efficace des infections gonococciques. Au fil du temps, *N. gonorrhoeae* est devenu résistant à de nombreux antibiotiques, comme la pénicilline, la tétracycline, l'érythromycine et la ciprofloxacine. L'émergence d'isolats présentant une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine ainsi que des rapports d'échecs thérapeutiques nationale et mondiale, soulévent la possibilité que les infections gonococciques soient impossibles à traiter à l'avenir.

- En 2019, au total 4 859 isolats de *N. gonorrhoeae* ont été mis en culture et analysés dans les laboratoires de santé publique partout au Canada; 2 921 d'entre eux ont été envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) pour des tests de sensibilité aux antimicrobiens. Des données sur la sensibilité antimicrobienne de 1 413 autres isolats de *N. gonorrhoeae* ont été fournies par des laboratoires provinciaux de santé publique et utilisées pour l'analyse. Pour calculer le pourcentage de souches résistantes, on a utilisé comme dénominateur le nombre total d'isolats mis en culture dans toutes les provinces.

- Entre 2017 et 2018, quatre isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à la ceftriaxone ont été recensés au Canada. En 2019, aucun isolat de *N. gonorrhoeae* résistant à la ceftriaxone n'a été recensé au Canada.

- La proportion de cas de gonorrhée multirésistante aux antibiotiques (GC-MR; c'est-à-dire un isolat présentant une sensibilité réduite à une céphalosporine ou d'une résistance à l'azithromycine et à au moins deux autres antimicrobiens) est passée de 8,6 % (361/4 190) en 2015 à 12,4 % (601/4 859) en 2019 (figure A).

- Entre 2015 à 2017, seulement trois isolats de gonocoques ultrarésistants aux médicaments (GC-UR; c'est-à-dire un isolat présentant une sensibilité réduite à une céphalosporine en plus d'une résistance à l'azithromycine et à au moins deux autres antimicrobiens) ont été recensés au Canada, tandis qu'en 2018, 7 [1 % (7/5607)] isolats ont été classés comme GC-UR. En 2019, un isolat de GC-UR a été recensé au Canada, ce qui risque de compromettre l'efficacité du traitement (figure B).

Figure A. Tendances de *Neisseria gonorrhoeae* MR-GC au Canada de 2015 à 2019[a]

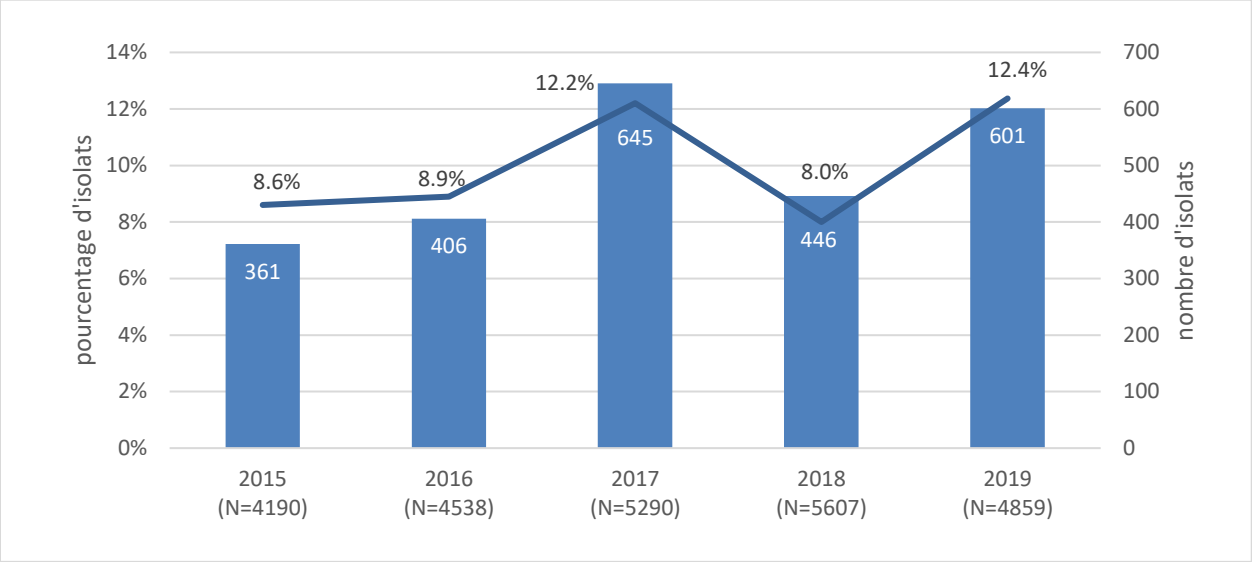
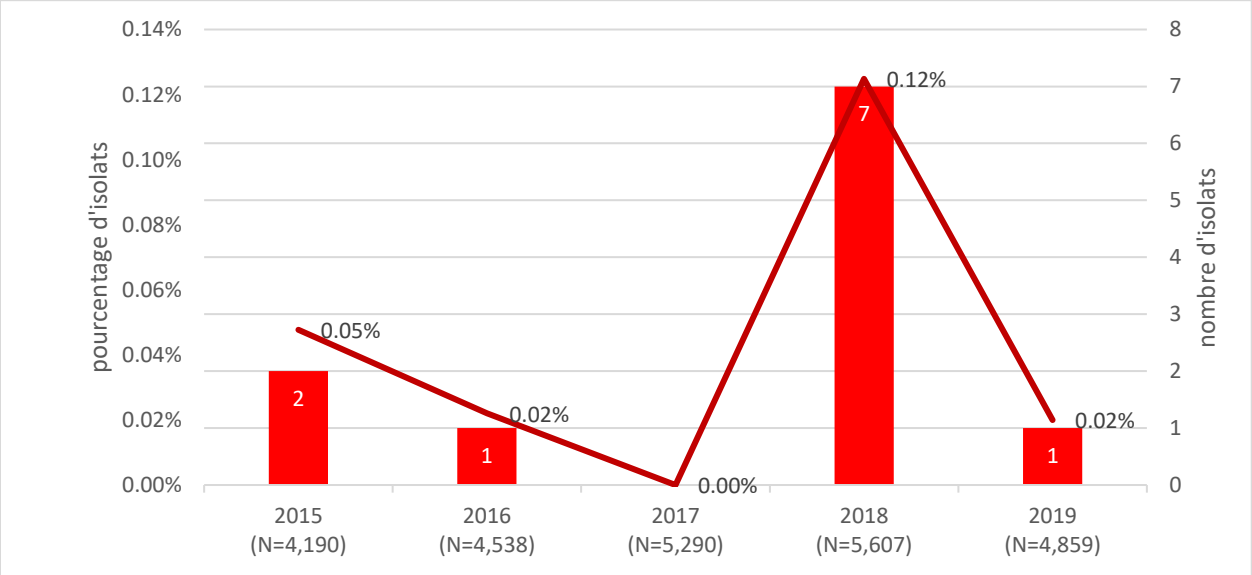


Figure B. Tendances de *Neisseria gonorrhoeae* UR-GC au Canada de 2015 à 2019[a]



[a] Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale: 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607

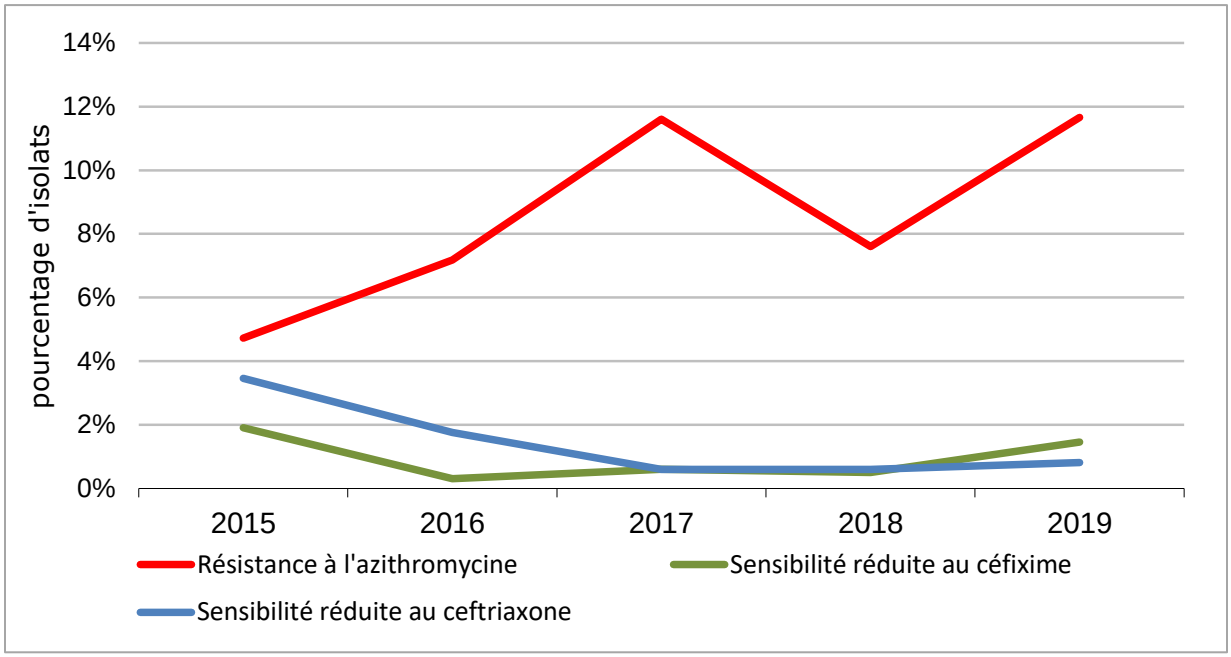
- Les isolats présentant une sensibilité réduite au céfixime (CMI ≥ 0,25 mg/L) ont diminué, passant de 1,9 % (80/4 190) en 2015 à 0,5 % (27/5 607) en 2018 (figure B). En 2019, sensibilité réduite a augmenté, passant à 1,5% (71/4859) (figure B).

- Les isolats présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone (CMI ≥ 0,125 mg/L) ont diminué, passant de 3,5 % (145/4 190) en 2015 à 0,8 % (40/4 859) en 2019 (figure C).

- La proportion d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine (CMI ≥ 2 mg/L) a augmenté, passant de 4,7 % (198/4 190) en 2015 à 11,7 % (567/4 859) en 2019 (figure B).

- Cinq isolats de *N. gonorrhoeae* présentant une résistance élevée à l'azithromycine (CMI ≥ 256 mg/L) ont été recensés en 2019 (QC, n = 3; ON, n = 2).

Figure C. Tendances de la sensibilité aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2015-2019[a]



[a] Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale: 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607; 2019=4 859

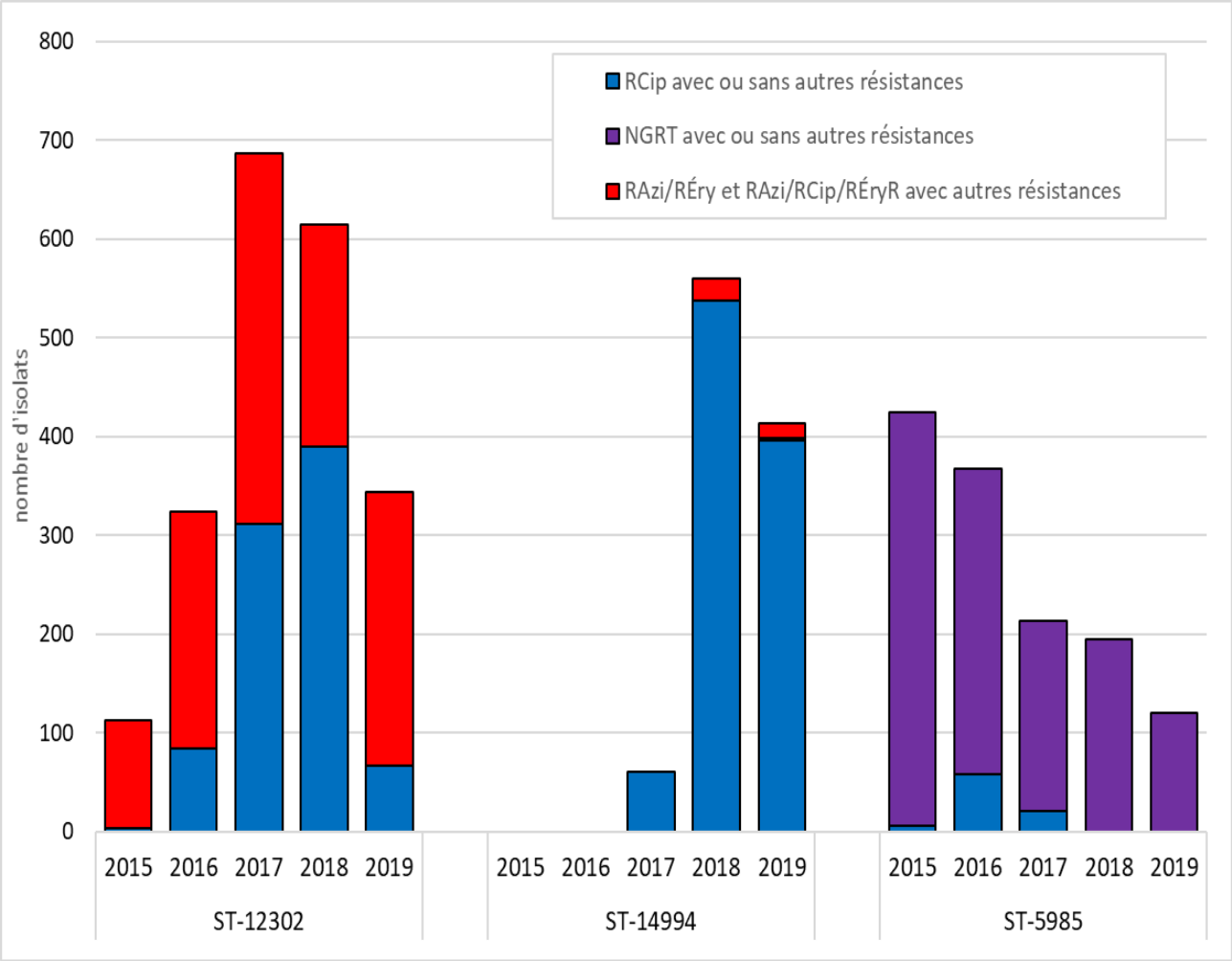
- En 2019, 57,0 % (2 767/4 859) des isolats étaient résistants à la ciprofloxacine; 37,7 % (1 299/3 446) étaient résistants à l'érythromycine; 7,1 % (273/3 822) étaient résistants à la pénicilline et 44,2 % (2 148/4 859) étaient résistants à la tétracycline.

- Tous les isolats de *N. gonorrhoeae* soumis au LNM ont également été analysés par génotypage moléculaire à l'aide de la méthode NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence type). En 2019, 463 séquences types (ST) différentes ont été identifiées parmi les 2921 isolats analysés; les plus courantes étaient ST-14994 (14,1 %), ST-12302 (11,8 %), et ST-5985 (4,1 %).

- La proportion d'isolats de type ST-12302 est passée de 4,3 % (113/2 638) en 2015 à 24,1 % (687/2 875) en 2017 et a maintenant diminué à 11,8% (344/2921) en 2019 (figure D). En 2017, ces isolats ont principalement été identifiés dans le centre du Canada; en 2018, environ 18% ont été identifiés dans les provinces de l'Ouest.

- La séquence type (ST) 14994 a été nouvellement détectée en 2017 (2,1% (60/2875) et la proportion d'isolats de ce type est passée à 16,7 % (560/3 350) en 2018 et a maintenant diminué à 14,1 % (344/2 921) en 2019 (figure D). Ces isolats sont résistants à plusieurs médicaments, dont la ciprofloxacine, et environ 3,4 % d'entre eux sont aussi résistants à l'azithromycine.

Figure D. Tendances émergentes et répandues séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM, 2015-2019[a]



[a]Au total, 396 séquences types ont été identifiées en 2015, 396 en 2015, 490 en 2016, 468 en 2017, 503 en 2018 et 464 en 2019. Seules les séquences types les plus répandues de 2015 à 2019 sont représentées dans ce graphique.

Pour obtenir de plus amples détails sur le rapport et ses principales conclusions, veuillez acheminer une demande à l'adresse : phac.nml.strepsti-lnm.strepits.aspc@canada.ca.

INTRODUCTION

Neisseria gonorrhoeae est l'agent étiologique de la gonorrhée, laquelle constitue la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus couramment déclarée au Canada, avec 30 874 cas signalés en 2018 (Agence de la santé publique du Canada, 2019). Le nombre de cas déclarés de gonorrhée a augmenté, passant de 21,8 cas pour 100 000 personnes en 2001 à 96,3 cas pour 100 000 personnes en 2018 (Agence de santé publique du Canada, 2019). À l'échelle mondiale, la gonorrhée représente une menace pour la santé publique : on estime que 78 millions de cas sont recensés chaque année (Newman, 2015). En 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a diffusé un plan d'action mondial pour endiguer la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens et limiter son impact (OMS, 2012). Le Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (SCSRA) a recommandé la prudence en ce qui concerne *N. gonorrhoeae* multirésistante dans sa mise à jour 2020 (SCSRA, 2020). Les Centres de contôle des maladies et de la prévention (CDC) aux États-Unis ont déclaré que *N. gonorrhoeae* résistant aux antibiotiques constitue un danger qui revêt un caractère urgent et mérite une attention sérieuse de la part des organismes de santé publique (CDC, 2019). Le contrôle et le traitement de la gonorrhée 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 (Hook, 2018). L'émergence d'isolats à sensibilité réduite aux céphalosporines (Golparin, 2010; Ison, 2011; Pandori, 2009; Tapsall, 2010; OMS, 2011), augmentation de la résistance à l'azithromycine (LNM Rapport annuel 2018, 2020 : Whittles, 2018; Wi, 2017; George, 2019; Yasuda, 2016) et rapports d'échecs de traitement au Canada (Allen, 2013; Berenger, 2019) et à l'échelle mondiale (Eyre, 2018; Fifer, 2020) soulèvent la possibilité que les infections gonococciques soient incurables à l'avenir. En 2017, la surveillance systématique a permis de confirmer la première souche de *N. gonorrhoeae* résistante à la ceftriaxone au Canada (Lefebvre, 2018). En 2018, trois autres isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à la ceftriaxone ont été détectés; un en Alberta (Smyczek, 2019, Berenger, 2019) et deux en Ontario (LNM Rapport annuel 2018, 2020). La résistance à l'azithromycine constitue également une préoccupation importante. L'émergence de souches de *N. gonorrhoeae* ayant une résistance élevée à l'azithromycine (≥ 256 mg/L) a été signalée à l'échelle internationale (Chisholm, 2009), et des isolats ayant une résistance élevée à l'azithromycine ont été recensés au Canada.

Pour faire face à l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et aux cas déclarés d'échec au traitement par le céfixime, des modifications relatives au traitement de la gonorrhée ont été apportées aux *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement* (LDCITS) dans 2012. Les LCDITS recommande 250 mg de ceftriaxone par voie intramusculaire et 1 g d'azithromycine par voie orale comme schéma thérapeutique de première intention chez les hommes homosexuels, bisexuels et autres ayant des rapports sexuels avec des hommes (gbHARSAH) et dans les cas d'infections pharyngées. Des renseignements additionnels sur le traitement de l'infection gonococcique figurent à l'adresse suivante : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes-infections-transmissibles-sexuellement-34.html.

En 2009 (Tapsall, 2009), des définitions ont été élaborées pour les gonocoques ultrarésistants aux antibiotiques (GC-UR) et les gonocoques multirésistants (GC-MR). Elles ont été récemment modifiées pour tenir compte des *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement* (ITS) et des antimicrobiens testés dans le cadre de nos activités de surveillance régulière en laboratoire.

Définitions de gonocoques multirésistants (GC-MR) et de gonocoques ultrarésistants (GC-UR) aux antibiotiques

- **GC-MR** – Agent ayant une sensibilité réduite ou une résistance à ***un*** traitement actuellement recommandé (céphalosporine **OU** azithromycine) PLUS une résistance à au moins ***deux*** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine);

- **GC-UR** – Agent ayant une sensibilité réduite ou une résistance à ***deux*** traitements actuellement recommandés (céphalosporine **ET** azithromycine) PLUS une résistance à au moins ***deux*** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine).

Un défi pour les laboratoires qui exercent une surveillance de la sensibilité de la gonorrhée aux antibiotiques est la baisse du nombre de cultures disponibles pour la réalisation des tests de sensibilité aux antibiotiques. Cette baisse serait attribuable à l'abandon des cultures, au profit des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) effectués pour établir le diagnostic de gonorrhée (voir la figure 1). Cette situation est préoccupante, parce que les cultures de *N. gonorrhoeae* sont nécessaires à la réalisation des tests de sensibilité. Certaines provinces du Canada n'ont plus la capacité de mettre en culture ce microorganisme et, par conséquent, ne disposent plus de données sur la sensibilité de ce dernier aux antimicrobiens. En fait, plus de 80 % des infections gonococciques au Canada sont maintenant diagnostiquées au moyen des TAAN.

Afin d'améliorer le programme de surveillance actuel, la *Surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA)* a été amorcée en 2014 par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Cette programme sentinelle sur les pratiques et les activités de surveillance en santé publique concernant *N. gonorrhoeae* permet de recueillir des données intégrées sur les pratiques ainsi que des données épidémiologiques et de laboratoire. La promgramme vise à déterminer les tendances et les caractéristiques de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens, l'utilisation d'antibiotiques et le taux d'échec thérapeutique (SARGA, 2021). Des souches de gonorrhée sensibles et résistantes aux antimicrobiens sont 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.

Le présent rapport fait état des tendances à l'échelle nationale concernant la sensibilité aux antibiotiques des isolats de *N. gonorrhoeae* recueillis entre 2015 et 2019, en fonction des définitions modifiées de GC-MR et de GC-UR.

MÉTHODES

En 2019, les laboratoires provinciaux (n=10) et territoriale (n=1) de santé publique ont envoyé, au total, 2 921 isolats viables de *N. gonorrhoeae* au LNM pour des tests de sensibilité aux antimicrobiens (TSA), dans le cadre du Programme de surveillance antimicrobienne du gonocoque (PSAG - Canada). Des données sur la sensibilité aux antibiotiques de 1 413 isolats supplémentaires de *N. gonorrhoeae* (sauf les doublons) ont été soumises par les laboratoires provinciaux de santé publique et sont incluses dans l'analyse. Pour calculer le pourcentage de souches résistantes, le nombre total d'isolats mis en culture dans toutes les provinces a été utilisé comme dénominateur. Le tableau 1 indique i) le nombre global d'isolats soumis pour des tests de et ii) le pourcentage global d'isolats résistants à au moins un antibiotique résistance par les différentes provinces du Canada.

Les laboratoires provinciaux our territoriaux acheminent leurs isolats de *N. gonorrhoeae* au LNM principalement lorsqu'ils décèlent une résistance ou une sensibilité réduite 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. Par conséquent, l'interprétation globale des résultats est difficile en raison des limites liées aux isolats disponibles pour les tests. En 2019, les données de TSAs fournies par certaines provinces ont été intégrées dans notre analyse. L'Alberta a envoyé tous les gonocoques résistants trouvés (n = 777) au LNM pour analyses et a fourni les données sur la sensibilité antimicrobienne des autres isolats (n = 132). Le Québec (n=735) et la Colombie-Britannique (n=246) n'a envoyé au LNM pour analyse que les isolats répondant aux critères suivants :

i) résistants à l'azithromycine;

ii) sensibilité réduite au céfixime et/ou à la ceftriaxone;

iii) résistance ou une sensibilité réduite à ces antibiotiques.

Les données sur la sensibilité antimicrobienne des autres isolats ont été envoyées au LNM pour analyse; Québec n=1 030 et Colombie-Britannique n=251.

Afin de normaliser les tests de sensibilité effectués par les différents laboratoires, le LNM a procédé à des vérifications de compétence annuelles. 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 indiqués au tableau 2. Les définitions correspondant à la caractérisation de la résistance sont indiquées au tableau 3.

Outre les isolats, l'information sur l'âge et le sexe du patient ainsi que sur le site anatomique de l'infection a aussi été transmise au LNM (tableaux 4 et 5).

Les isolats ont été caractérisés en fonction de la production de β-lactamase et de la présence du déterminant *tetM* (ce qui entraîne une résistance de haut niveau à la tétracycline) détectée par PCR. Des isolats de *N. gonorrhoeae* ont également été analysés par génotypage moléculaire à l'aide de la méthode NG-MAST (*N. gonorrhoea*e multi-antigen sequence type) (Martin, 2004), qui allie l'amplification du gène de la porine (*por*) ainsi que celui du gène de la protéine B liant la transferrine (*tbpB*). Les séquences d'ADN des deux brins ont été éditées, assemblées et comparées au moyen du logiciel de DNAStar, Inc. Les séquences obtenues ont été

soumises au site Web NG-MAST (http://www.ng-mast.net/) en vue de la détermination des séquences types (ST).

Tableau 1. Résumé des cultures de *Neisseria gonorrhoeae* et des données de laboratoire reçues par le LNM, de 2015 à 2019[ab]

Province/Territoire[a]	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Colombie-Britannique	408	370	303	219	255	2109
- données soumises	-	-	-	296	258	
Alberta	608	624	471	837	926	4251
-données soumises	-	-	451	200	134	
Saskatchewan	64	91	125	135	127	542
Manitoba	58	89	143	195	167	532
Ontario	1 139	1 119	1 338	1 370	889	5855
Québec	549	930	620	805	736	6654
- données soumises	-	-	903	1 060	1051	
Nouvelle-Écosse	16	33	33	35	30	147
Autres[b]	14	8	21	19	28	90
Total des isolats avec des données disponibles	2 856	3 264	4 408	5 171	4601	20 300
Total des isolats analysés pour le rapport[c]	2 638	3 092	4 143	4 943	4334	19 150
Nombre total d'isolats résistants à au moins un antibiotique	2 530	2 933	3 356	4 061	3690	16 570
Nombre total d'isolats testés dans toutes les provinces et territoires[d]	4 190	4 538	5 290	5 607	4859	24 484
Pourcentage d'isolats résistants à au moins un antibiotique	60,4%	64,6%	63,4%	72.4%	75.9%	67.68%
Pourcentage de cas testés [d]	21,1%	19,1%	18,2%	18,2%	15.7%	18.5%
Nombre total de cas signalés au Canada	**19 845**	**23 708**	**29 034**	**30 874**	**35 443**	**138 904**

[a]Le Nunavut et le Yukon n'ont pas rapporté ou envoyé d'isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au LNM de 2015 à 2019.
[b]Autres comprend les provinces suivantes: Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve, Île-du-Prince-Édouard et Territoires du Nord-ouest.
[c]Les isolats reçus en double (c'est-à-dire, le même patient et même date de prélèvement ou échecs de traitement), contaminés ou dont la mise en culture a échoué ont été exclus.
[d]Le nombre total d'isolats testés par les laboratoires provinciaux et territoriaux est utilisé comme dénominateur dans tous les calculs du pourcentage de résistance.

Tableau 2. Critères d'interprétation de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae*[ab]

Antibiotique	Plages de concentrations recommandées (mg / L)	CMI (mg / L)[a]				Source de l'antibiotique
		S	SR	I	R	
Pénicilline	0,032 – 128	≤ 0,06	-	0,12 - 1	≥ 2	Sigma
Tétracycline	0,064 – 64	≤ 0,25	-	0,5 - 1	≥ 2	Sigma
Érythromycine	0,032 – 32	≤ 1	-	-	≥ 2	Sigma
Spectinomycine	4 – 256	≤ 32	-	64	≥ 128	Sigma
Ciprofloxacine	0,001 – 64	≤ 0,06	-	0,12 - 0,5	≥ 1	Sigma
Ceftriaxone	0,001 – 2	-	≥ 0,125	-	-	Sigma
Céfixime	0,002 – 2	-	≥ 0,25	-	-	Sigma
Azithromycine	0,016 – 32	≤ 1	-	-	≥ 2	Sigma
Ertapénème	0,002 – 2	-	≥ 0,063 (NS)	-	-	Sequoia
Gentamicine	0,5 – 128	≤ 4	-	8 - 16	≥ 32	Sigma

[a]Références interprétatives des CMI selon les recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M100, 2020) sauf pour ce qui concerne l'érythromycine (Ehret, 1996) et ainsi que la ceftriaxone et le céfixime (OMS, 2012), ertapénème (Unemo, 2009) et gentamicine (Brown, 2010 et Daly, 1997).
[b]S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant, SR = Sensibilité réduite

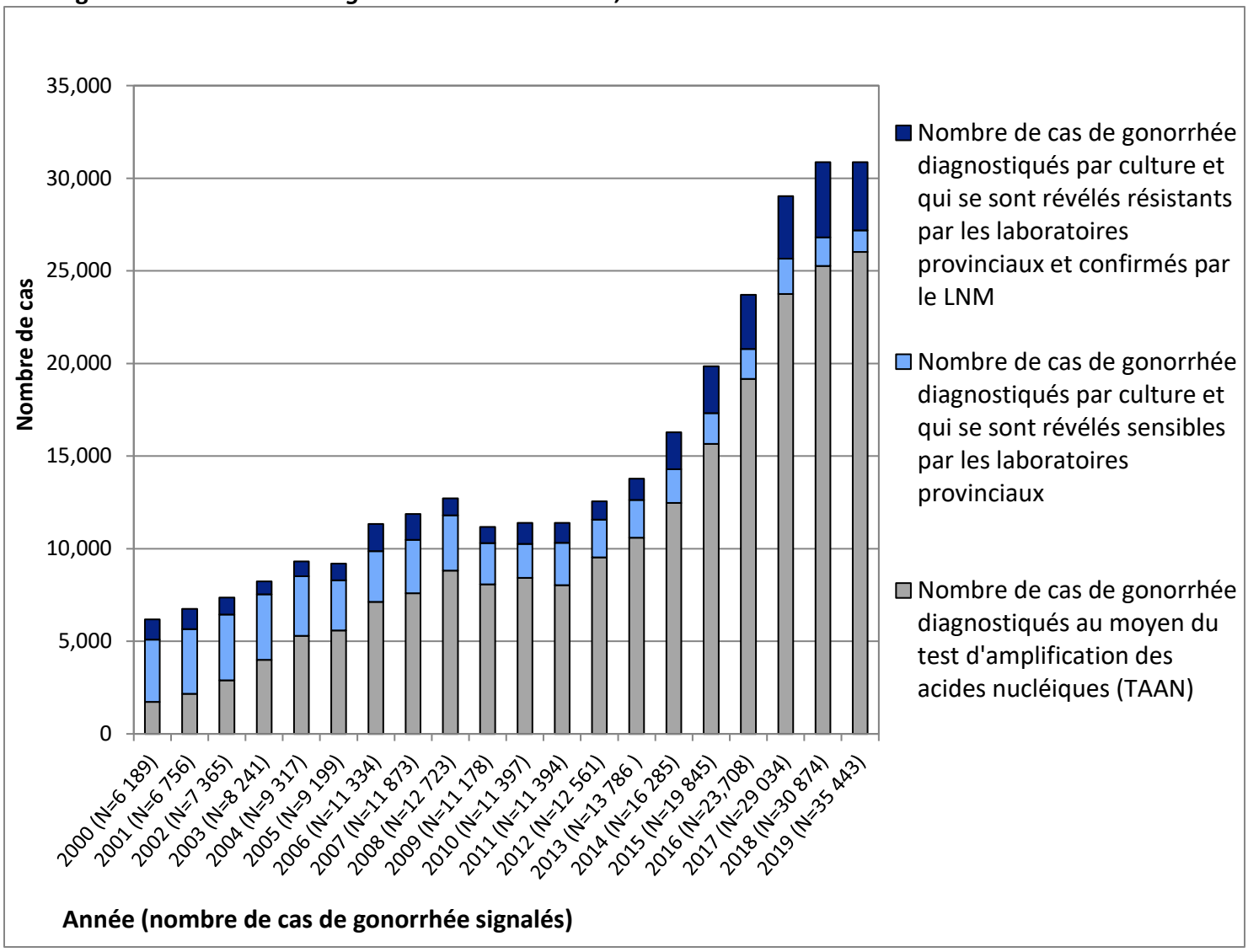
Tableau 3. Définitions correspondant à la caractérisation de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae*

Caractérisation	Définition	Description
GC-MR	Gonocoques multirésistants	Agent ayant une sensibilité réduite ou une résistance à ***un*** traitement actuellement recommandé (céphalosporine **OU** azithromycine) PLUS une résistance à au moins ***deux*** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine)
GC-UR	Gonocoques ultrarésistants	Agent ayant une sensibilité réduite ou une résistance à ***deux*** traitements actuellement recommandés (céphalosporine **ET** azithromycine) PLUS une résistance à au moins ***deux*** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine)
NGPP	*Neisseria gonorrhoeae* producteur de pénicillinase	CMI Pén ≥ 2 mg/L, positif pour β-lactamase
NGRT	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline (plasmide)	CMI Tét ≥ 16 mg/L, positif pour tetM par TAAN
RPén	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la pénicilline	CMI Pén ≥ 2 mg/L, négatif pour β-lactamase
RTét	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline (chromosomique)	CMI Tét ≥ 2 mg/L mais ≤ 8 mg/L
RÉry	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à l'érythromycine	CMI Éry ≥ 2 mg/L
RCip	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine	CMI Cip ≥ 1 mg/L
RAzi	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à l'azithromycine	CMI Azi ≥ 2 mg/L
RSpec	*Neisseria gonorrhoeae* résistant à la spectinomycine	CMI Spec ≥ 128 mg/L
SRCx	*Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone	CMI Cx ≥ 0,125 mg/L
SRCé	*Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite au céfixime	CMI Cé ≥ 0,25 mg/L

RÉSULTATS ET ANALYSE

En 2019, au total, 4 859 isolats de *N. gonorrhoeae* ont été mis en culture dans les laboratoires de santé publique de l'ensemble du Canada. De ce nombre, 2 921 isolats viables ont été envoyés au LNM pour des tests de sensibilité aux antimicrobiens (sauf les doublons). Des données sur la sensibilité antimicrobienne et des données démographiques concernant 1 413 autres isolats uniques ont été soumises au LNM, de sorte que l'analyse de 2019 a porté sur 4 334 isolats (2 921 + 1 413). Au total, 3 690 des isolats testés au Canada étaient résistants à au moins un antibiotique (75,9 % [3 690/4 859]) (figure 1). Plus de 80 % de tous les cas de gonorrhée signalés en 2019 ont été diagnostiqués au moyen du TAAN, pour lequel il n'y a pas de données sur la sensibilité antimicrobienne.

Figure 1. Cas de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2000 à 2019



Les données sur le sexe et l'âge étaient disponibles pour 99,6 % (4 317/4 333) des isolats soumis ou déclarés au LNM (tableau 4). Parmi ces isolats, 83,7 % (3 627/4 334) provenaient de personnes de sexe masculin, dont l'âge allait de l'enfance jusqu'à 84 ans. Au total, 15,9 % (690/4 334) des isolats provenaient de personnes de sexe féminin, dont l'âge allait de l'enfance à 72 ans.

Les données relatives au site de prélèvement étaient disponibles pour 99,95 % (4 332/4 334) des isolats envoyés ou déclarés au LNM (tableau 4). Chez les hommes, les trois sites sources les plus courants étaient 48,3 % (2091/4334) urétral, 16,5 % (713/4334) rectum et 16,3 % (707/4334) de la gorge. Chez les femmes, les trois sites sources les plus courants étaient 5,5 % (240/4334) de la gorge, 5,5 % (237/4334) du col de l'utérus et 2,1 % (90/4334) du vagin.

Tableau 4. Âge des patients et site de prélèvement des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM, 2019 (N=4 334)

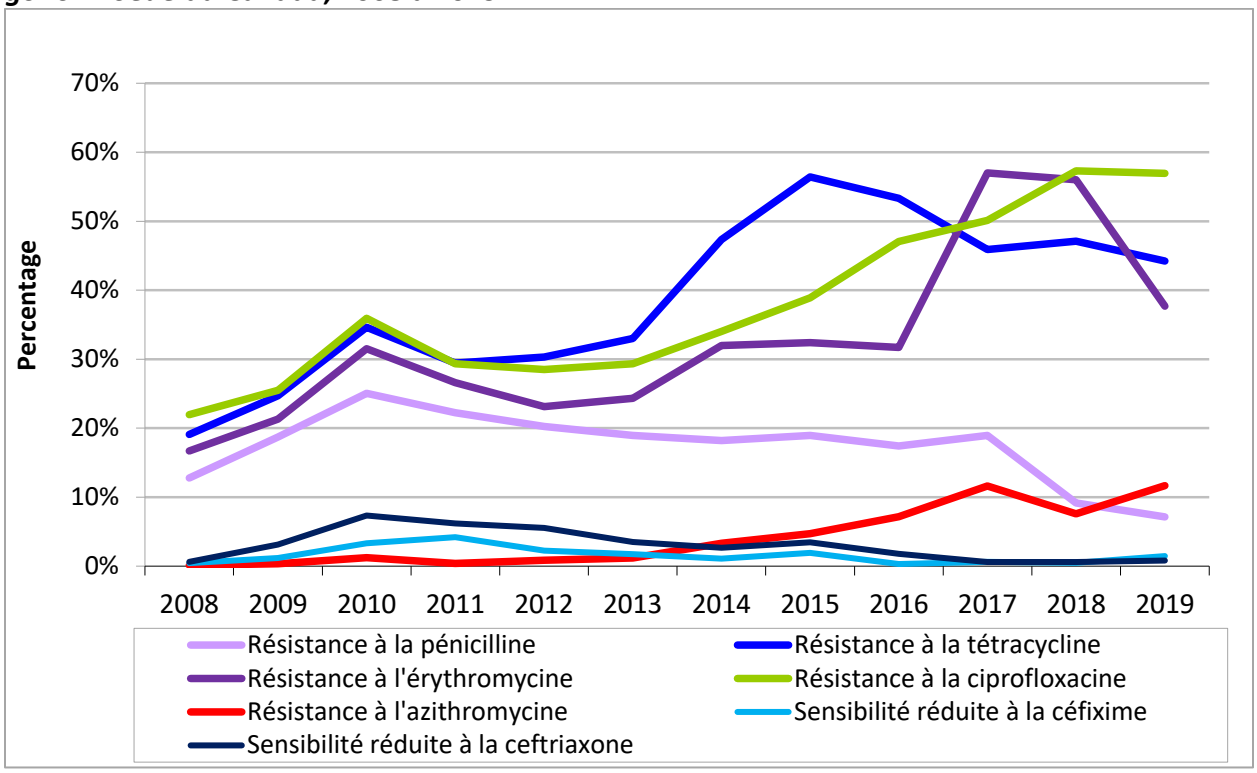
Caractéristiques des patients	Hommes	Femmes	Non précisés	Total
Années	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
≤15 ans	5 (0,1)	14 (0,3)	1 (0)	20 (0,5)
15 – 20 ans	203 (4,7)	98 (2,3)	0 (0)	301 (6,9)
21 – 25 ans	658 (15,2)	164 (3,8)	1 (0)	823 (19,0)
26 – 30 ans	832 (19,2)	149 (3,4)	5 (0,1)	986 (22,8)
31 – 40 ans	1084 (25,0)	179 (4,1)	3 (0,1)	1266 (29,2)
41 – 50 ans	480 (11,1)	56 (1,3)	3 (0,1)	539 (12,4)
51 – 60 ans	274 (6,3)	20 (0,5)	1 (0)	295 (6,8)
>60 ans	83 (1,9)	8 (0,2)	0 (0)	91 (2,1)
Non précisés	8 (0,2)	2 (0)	2 (0)	12 (0,3)
Total	3 627 (83,7)	690 (15,9)	16 (0,4)	4 334 (100)
Site de prélèvement				
Pénis/urètre	2 091 (48,3)	1 (0)	9 (0,2)	2 101 (48,5)
Rectum	713 (16,5)	76 (1,7)	1 (0)	790 (18,2)
Gorge	707 (16,3)	240 (5,5)	2 (0)	949 (21,9)
Col de l'utérus	0 (0)	237 (5,5)	1 (0)	238 (5,5)
Vagin	5 (0,1)	90 (2,1)	1 (0)	96 (2,2)
Oeil	24 (0,6)	7 (0,2)	1 (0)	32 (0,7)
Sang	15 (0,3)	10 (0,2)	2 (0)	25 (0,6)
Autres	70 (1,6)	29 (0,7)	0 (0)	100 (2,3)
Non précisés	2 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
Total	3 627 (83,7)	690 (15,9)	16 (0,4)	4 334 (100)

TENDANCES EN MATIÈRE DE SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

La figure 2 illustre les tendances en matière de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *N. gonorrhoeae* testés au Canada de 2008 à 2019. En 2017, nous avons commencé à utiliser les données provinciales (CMI) des isolats qui n'avaient pas été envoyés au LNM dans notre analyse de la sensibilité aux antimicrobiens. Les provinces qui soumettent des données n'effectuent pas de tests avec tous les antimicrobiens testés au LNM; nous avons donc ajusté les dénominateurs pour la pénicilline, l'érythromycine et la spectinomycine afin de n'inclure que les isolats testés avec ces antibiotiques.

- La résistance à la pénicilline est passée de 12,8 % (500/3 907) en 2008 à 25,1 % (744/2 970) en 2010, puis a chuté à 7,1 % (273/3 822) en 2019.
- La résistance à la tétracycline a augmenté, passant de 19,1% (746/3 907) en 2008 à 44,2% (2 148/4 859) en 2019. En 2008, 16,7% (653/3 907) des isolats recueillis au Canada se sont révélés résistants à l'érythromycine. Ce pourcentage a augmenté progressivement pour atteindre 56.0% (1 914/3 418) en 2018 et puis a chuté à 37,7% (1299/3446) en 2019.
- Le pourcentage d'isolats résistants à la ciprofloxacine est passé de 22,0% (858/3 907) en 2008 à 57,0% (2 767/4859) en 2019.
- La proportion des isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine a augmenté lentement, passant de 0,4 % (13/3 360) en 2011 à 1,2 % (37/3 195) en 2013. En 2014, ce nombre a atteint 3,3 % (127/3 809), puis il a grimpé considérablement pour atteindre 11,7% (567/4 859) en 2019.
- La sensibilité au céfixime a légèrement entre 2018 [0,5 % (27/5 607)] à 1,5% (71/4 859) en 2019 alors que la sensibilité à la ceftriaxone est passée de 0,6 % (31/5 607) en 2018 à 0.8% (40/4 859) en 2019.
- Sur les 15 947 isolats viables testés au LNM entre 2015 et 2019, aucun ne s'est révélé résistant à la spectinomycine.

Figure 2. Tendances en matière de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2008 à 2019[ab]



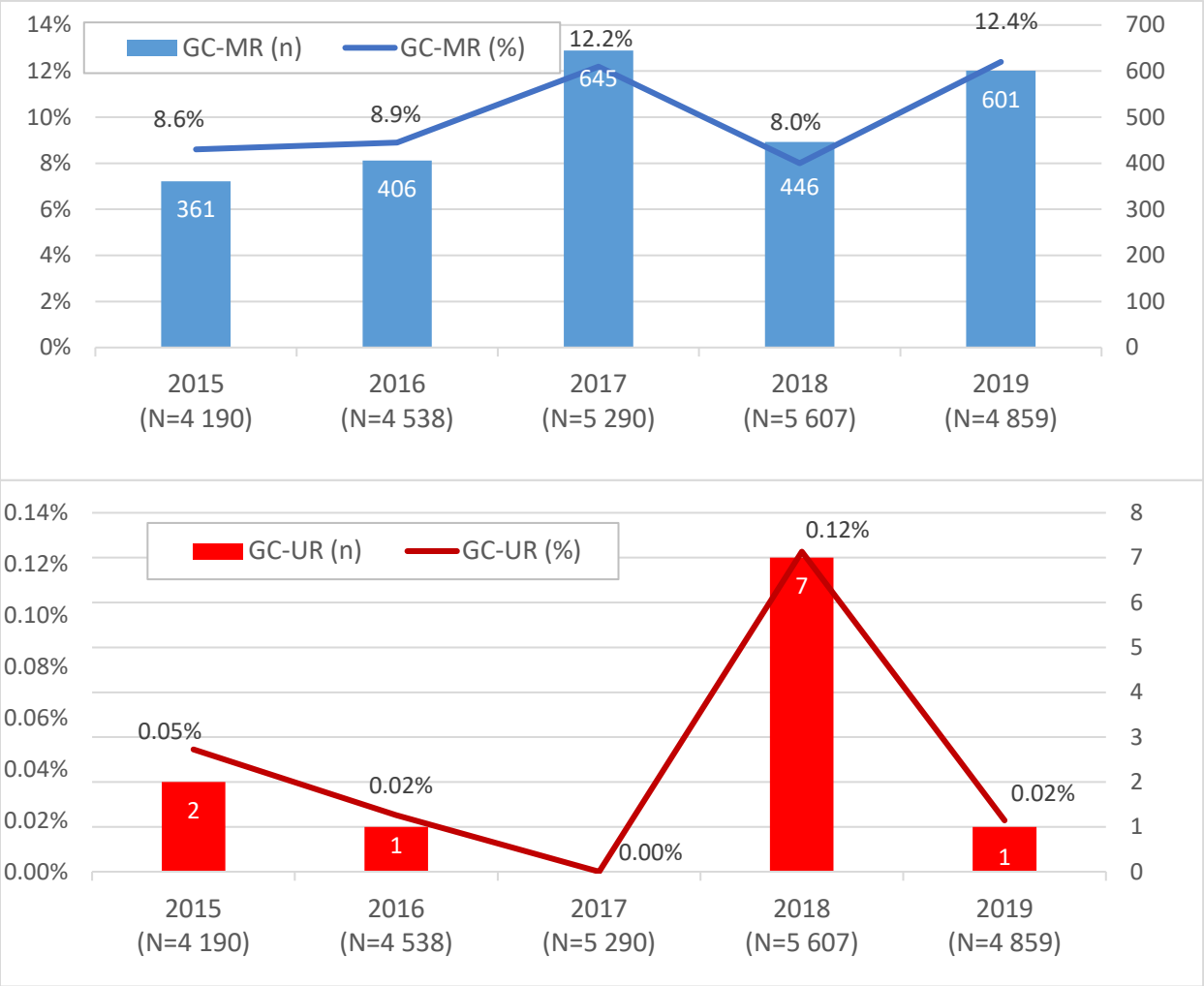
[a]Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale: 2008=3 907; 2009=3 106; 2010=2 970; 2011=3 360; 2012=3 036; 2013=3 195; 2014=3 809; 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607; 2019=4859
[b]Les dénominateurs de la pénicilline pour 2017, 2018 et 2019 sont respectivement 3 267, 3 883 et 3822; les dénominateurs de l'érythromycine sont 2 879, 3 418 et 3446, respectivement

GONOCOQUES MULTIRÉSISTANTS (MR) ET ULTRARÉSISTANTS (UR) AUX ANTIBIOTIQUES

La proportion de GC-MR est passée de 8,6 % (361/4 190) en 2015 à 12,4 % (601/4 859) en 2019 (figure 3). Ces pourcentages représentent la proportion d'isolats qui présentent une sensibilité réduite aux céphalosporines ou une résistance à l'azithromycine, ainsi qu'une résistance à au moins deux autres antimicrobiens.

De 2015 à 2019, dix cas de GC-UR ont été identifiés au Canada. En 2015, deux GC-UR a été identifié [0,05% (2/4 190)]; en 2016, un seul ont été détectés [0,02% (1/4 538)]; en 2017 aucun GC-UR n'a été identifié. En 2018, cependant, le nombre de GC-UR est passé à sept (0,1%, 7/5607) puis a chuté à un [0,02% (1/4 859)] en 2019 (figure 3).

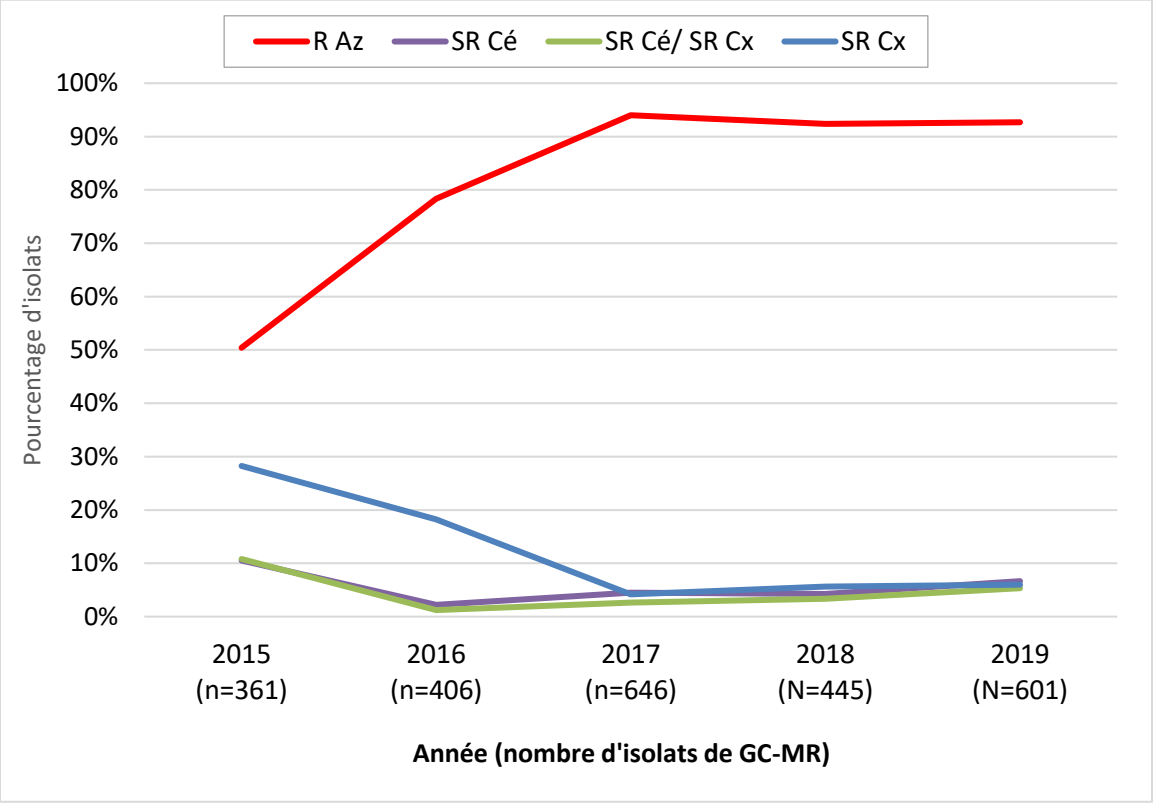
Figure 3. Tendances des isolats GC-MR et GC-UR au Canada, 2015-2019[a]



[a]Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale : 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607, 2019=4 859

La figure 4 illustre les tendances des antibiotiques associés aux isolats GC-MR. Le nombre de GC-MR présentant une résistance à l'azithromycine a augmenté passant de 50,4% (182/361) en 2015 à 92,7% (557/601) en 2019. Inversement, le nombre de GC-MR associé à une sensibilité réduite à la ceftriaxone a connu une baisse et est passé de 28,3% (102/361) en 2015 à 6,0% (36/601) en 2019.

Figure 4. Tendances des antibiotiques associés aux GC-MR au Canada, 2015 – 2019



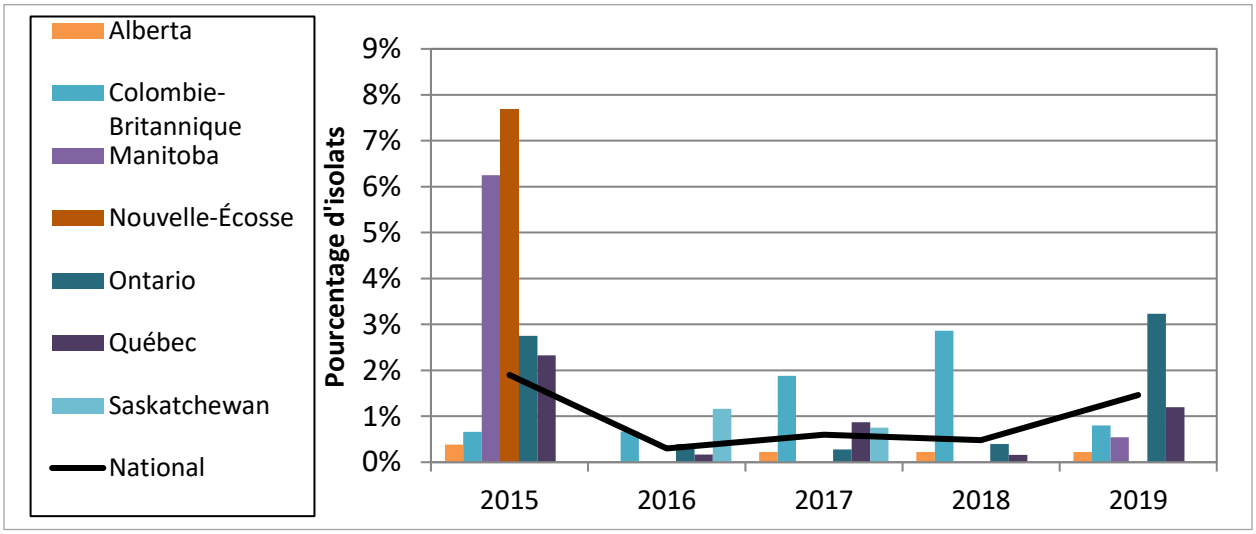
CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION

Selon les définitions de l'OMS (2012) (les isolats dont la CMI ≥ 0,25 mg/L pour le céfixime et ≥ 0,125 mg/L pour la ceftriaxone présentent une sensibilité réduite), 1,5 % des isolats (71/4 859) avaient une sensibilité réduite au céfixime (figure 5), et 0,8 % (40/4 859), une sensibilité réduite à la ceftriaxone (figure 6) en 2019. En 2017, un isolat avec une CMI du céfixime de 2 mg/L et une CMI de la ceftriaxone de 1 mg/L a été détecté au Québec (Lefebvre, 2018). En 2018, trois isolats avec une CMI du céfixime de 2 mg/L et une CMI de la ceftriaxone de 1 ou 0,5 mg/L ont été détectés en Alberta (n = 1) (Berenger, 2019) et en Ontario (n = 2) (LNM Rapport annuel 2018, 2020 . Aucun isolat présentant une CMI élevée contre la céphalosporine n'a été recensé en 2019.

En 2019, 1,5 % (75/4 859) des isolats présentaient une sensibilité réduite au céfixime et/ou à la ceftriaxone. Cela représente une augmentation par rapport à la proportion de 0,7 % (37/5 607) observée en 2018.

La répartition géographique des isolats de *N. gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone au Canada est illustrée aux figures 5 et 6 et aux tableaux 5 et 6. La CMI modale du céfixime a diminué de 0,016 mg/L en 2017 et 2018 à 0.008 mg/L en 2019. La CMI modale de la ceftriaxone a été 0,008 mg/L en 2018 et 2019 (figures 7 à 10, tableaux 7 et 8).

Figure 5. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite au céfixime par province, 2015 à 2019[a]



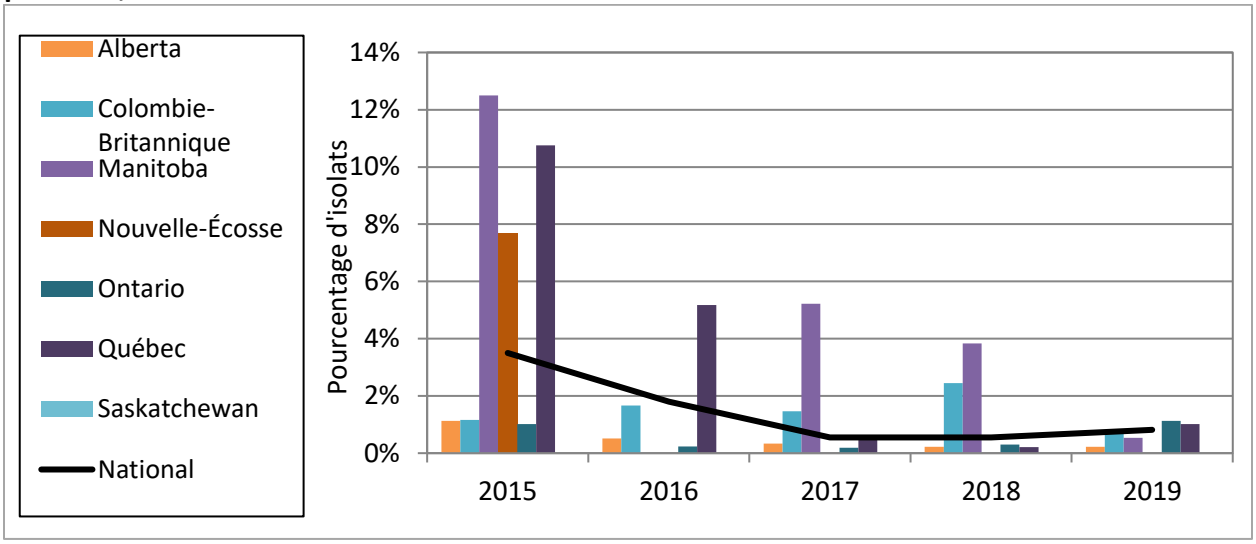
[a] Les dénominateurs utilisés pour déterminer les pourcentages sont le nombre d'isolats testés dans chaque province; ces données figurent à l'annexe A.

Tableau 5. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite au céfixime par province, 2015 à 2019[a]

Province	Année				
	2015	2016	2017	2018	2019
Alberta	3	0	2	2	2
Colombie-Britannique	4	4	9	14	4
Manitoba	3	0	0	0	1
Nouvelle-Écosse	1	0	0	0	0
Québec	23	2	13	3	43
Ontario	46	7	6	8	21
Saskatchewan	0	1	1	0	0
Total	**80**	**14**	**32**	**27**	**71**
% SRCé de tous les isolats testés à l'échelle nationale	**1,9%**	**0,3%**	**0,6%**	**0,5%**	**1,5%**

[a] Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale : 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607, 2019=4 859

Figure 6. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone par province, 2015 à 2019[a]



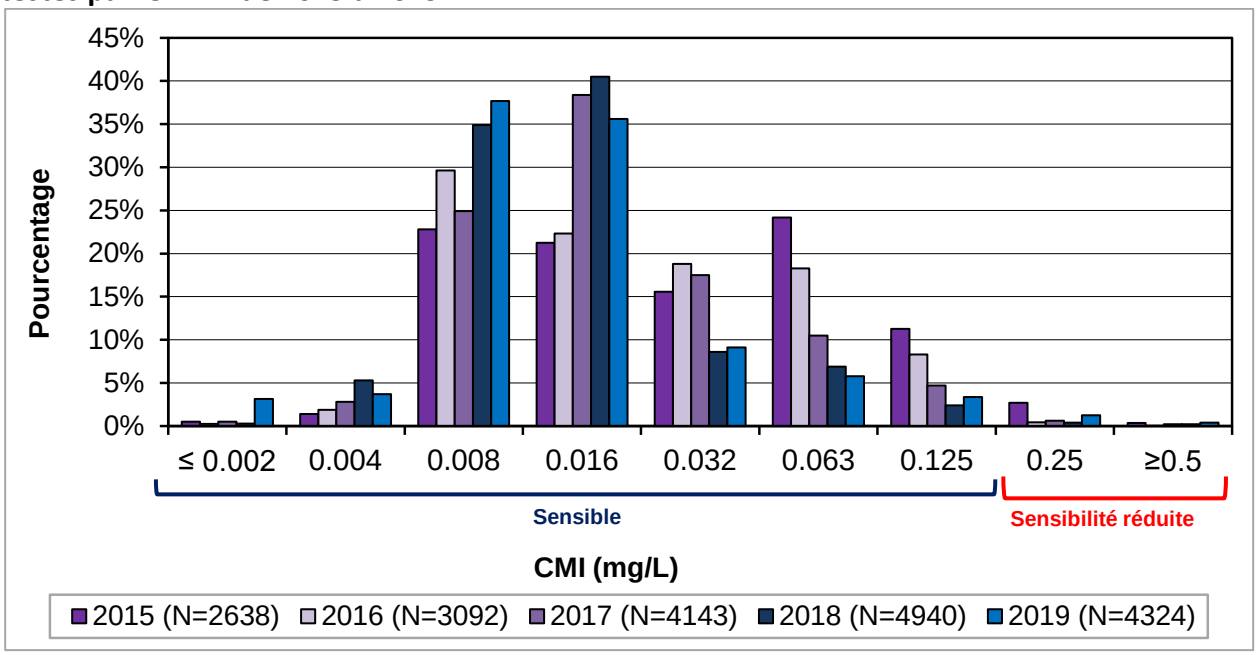
[a]Les dénominateurs utilisés pour déterminer les pourcentages sont le nombre d'isolats testés dans chaque province; ces données figurent à l'annexe A.

Tableau 6. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone par province, 2015 à 2019[a]

Province	Année				
	2015	2016	2017	2018	2019
Alberta	9	4	3	2	2
Colombie-Britannique	7	10	7	12	4
Manitoba	6	0	7	7	1
Nouvelle-Écosse	1	0	0	0	0
Québec	106	62	8	4	15
Ontario	17	4	4	6	18
Saskatchewan	0	0	0	0	0
Total	**146**	**80**	**29**	**31**	**40**
% SRCx de tous les isolats testés à l'échelle nationale	**3,5%**	**1,8%**	**0,5%**	**0,6%**	**0,8%**

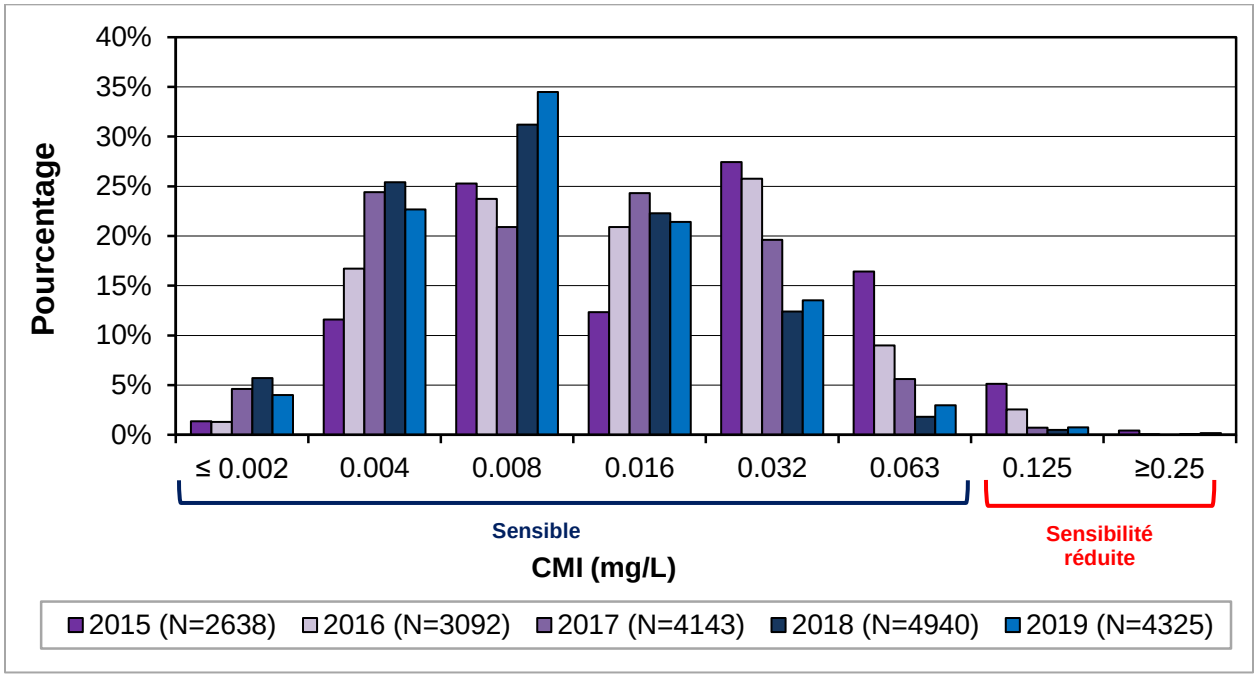
[a]Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale : 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607, 2019=4 859

Figure 7. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



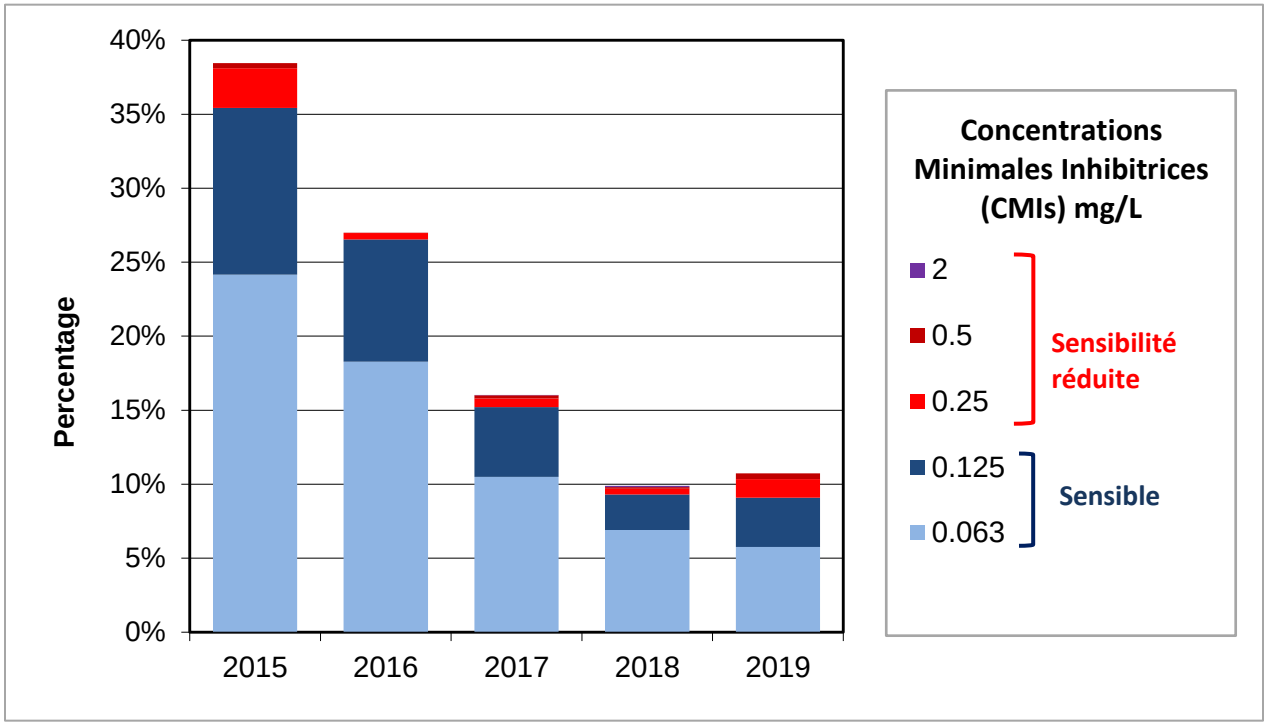
[a] Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM.

Figure 8. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM.

Figure 9. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



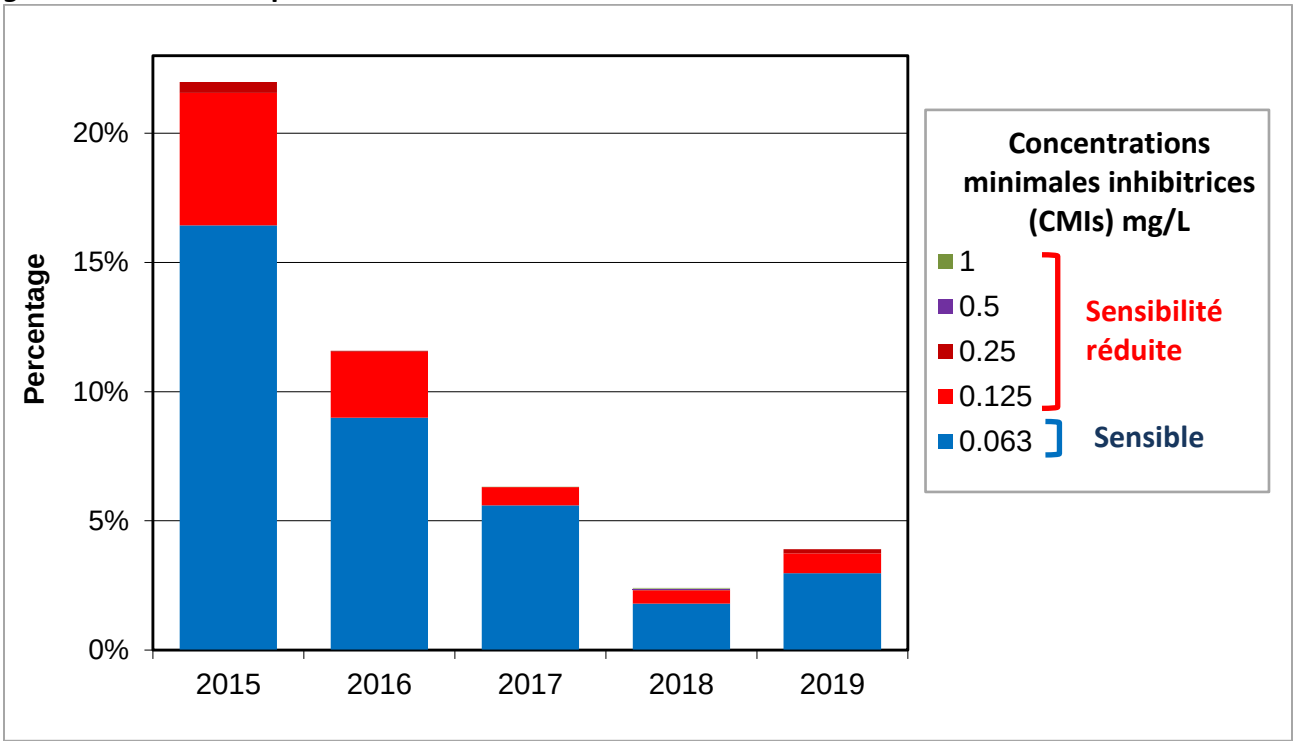
[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM: 2015=2 638; 2016=3 092; 2017=4 143; 2018=4 940; 2019=4324
[b]Les isolats qui ne sont pas représentés dans ce tableau ont une CMI au céfixime <0,063 mg/L et sont considérés sensibles à cet antibiotique.

Tableau 7. Tendances en matière de sensibilité au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]

CMI (mg/L)	Catégorie d'interprétation	Année				
		2015	2016	2017	2018	2019
≤0.032 mg/L	Sensible	61,6%	73,0%	84,0%	90,1%	77,2%
0,063 mg/L		24,2%	18,3%	10,5%	6,9%	5.80%
0,125 mg/L		11,3%	8,3%	4,7%	2,4%	3,4%
0,25 mg/L	Sensibilité réduite	2,7%	0,4%	0,6%	0,4%	1,3%
0,5 mg/L		0,3%	0,03%	0,2%	0,12%	0,4%
2 mg/L		0%	0%	0,02%	0,1%	0%

[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM: 2015=2 638; 2016=3 092; 2017=4 143; 2018=4 940, 2019=4324

Figure 10. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[ab]



[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM: 2015=2,638; 2016=3,092; 2017=4 143; 2018=4 940; 2019=4 325
[b]Les isolats qui ne sont pas représentés dans ce tableau ont une CMI à la ceftriaxone <0,063 mg/L et sont considérés sensibles à cet antibiotique.

Tableau 8. Tendances en matière de sensibilité à la ceftriaxone des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]

CMI (mg/L)	Catégorie d'interprétation	Année				
		2015	2016	2017	2018	2019
≤0.016 mg/L	Sensible	50,6%	62,6%	74,2%	84,6%	82,6%
≤0,032 mg/L		27,4%	25,8%	19,6%	12,4%	13,5%
0,063 mg/L		16,4%	9,0%	5,6%	1,8%	3,0%
0,125 mg/L	Sensibilité réduite	5,1%	2,6%	0,7%	0,5%	0,8%
0,25 mg/L		0,4%	0,03%	0%	0,02%	0,2%
0,5 mg/L		0%	0%	0%	0,04%	0%
1 mg/L		0%	0%	0,02%	0,02%	0%

[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM: 2015=2 638; 2016=3 092; 2017=4 143; 2018=4 940; 2019=4 325

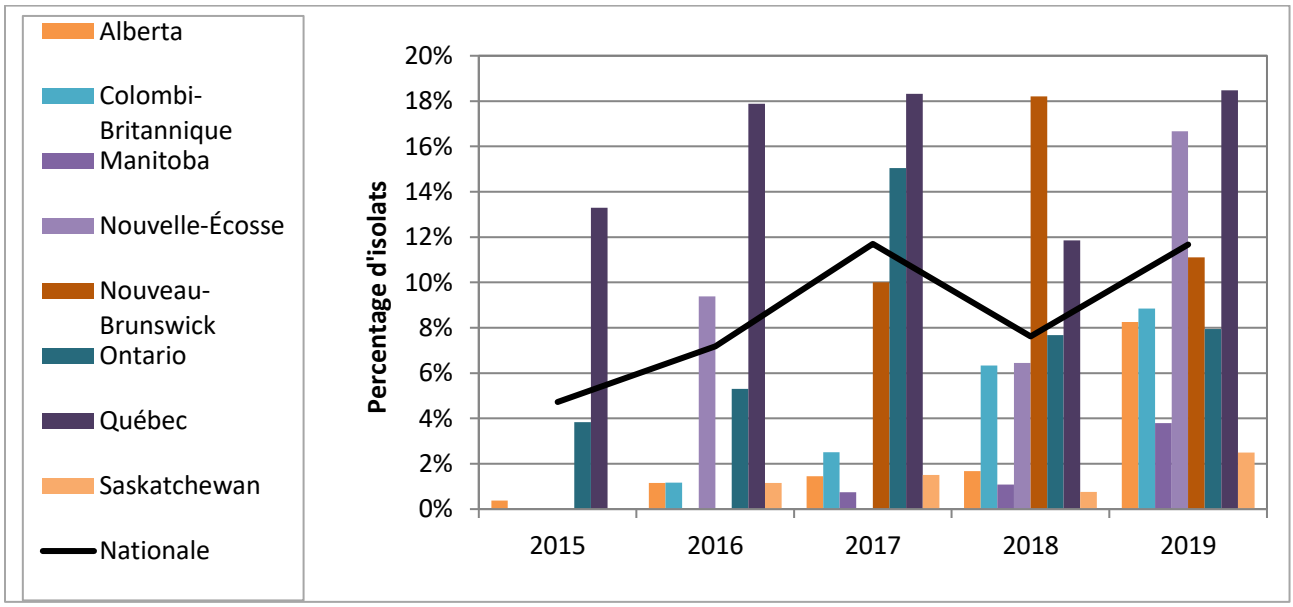
AZITHROMYCINE

La répartition des isolats résistants à l'azithromycine au Canada est représentée à la figure 11 et au tableau 9. La proportion des isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine a augmenté, passant de 4,7% (198/4 190) en 2015 à 11,7% (567/4 859) en 2019.

De 2015 à 2019, la CMI modale pour l'azithromycine était de 0,25 mg/L (figures 12 et 13, et tableau 10), malgré le grand nombre d'isolats résistants depuis 2015 . Le nombre d'isolats présentant une CMI de 2 mg/L a augmenté, passant de 4,5% (118/2 638) en 2015 à 7,7 % (237/3 092) en 2016 à 13,7% (568/4 143) en 2017 à 7,4% (366/4 940) en 2018 et 11,7% (505/4 324) en 2019.

Des isolats présentant une résistance élevée à l'azithromycine (CMI 256 mg/L) ont continué d'être identifiés au Canada : 2016 (QC, n=1), 2017, (ON, n=1; QC, n=1; SK, n= 1), 2018, (QC, n=2; C.-B., n=1) et 2019 (QC, n=3; ON, n=2).

Figure 11. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine par province, 2015 à 2019[ab]



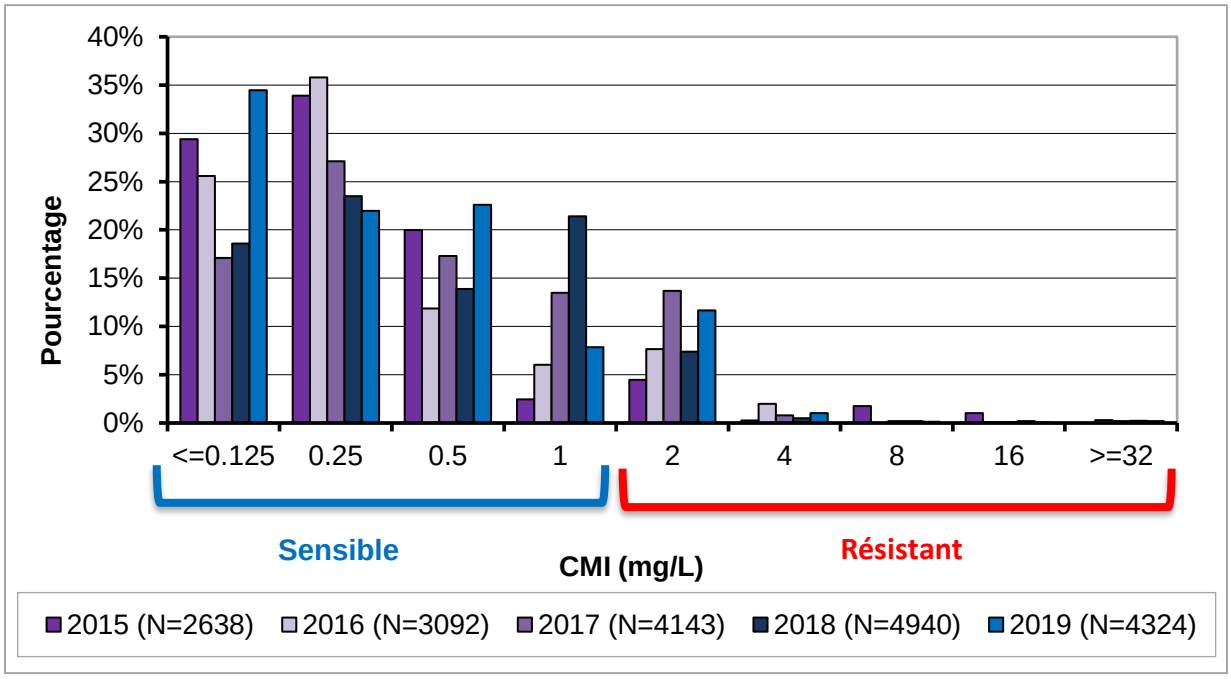
[a]Les dénominateurs utilisés pour déterminer les pourcentages sont le nombre d'isolats testés dans chaque province; ces données figurent à l'annexe A.
[b]Terre-Neuve-et-Labrador avait un échantillon Az résistant en 2019

Tableau 9. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine par province, 2015 à 2019[a]

Province	Année				
	2015	2016	2017	2018	2019
Alberta	3	9	13	15	75
Colombie-Britannique	0	7	12	31	44
Manitoba	0	0	1	2	7
Nouvelle-Écosse	0	3	0	2	4
Nouveau-Brunswick	0	0	1	2	1
Ontario	64	92	317	152	106
Québec	131	214	274	222	326
Saskatchewan	0	1	2	1	3
Terre-Neuve	0	0	0	0	1
Total	198	326	620	427	567
% RAzi de tous les isolats testés à l'échelle nationale	4,7%	7,2%	11,7%	7,6%	11,7%

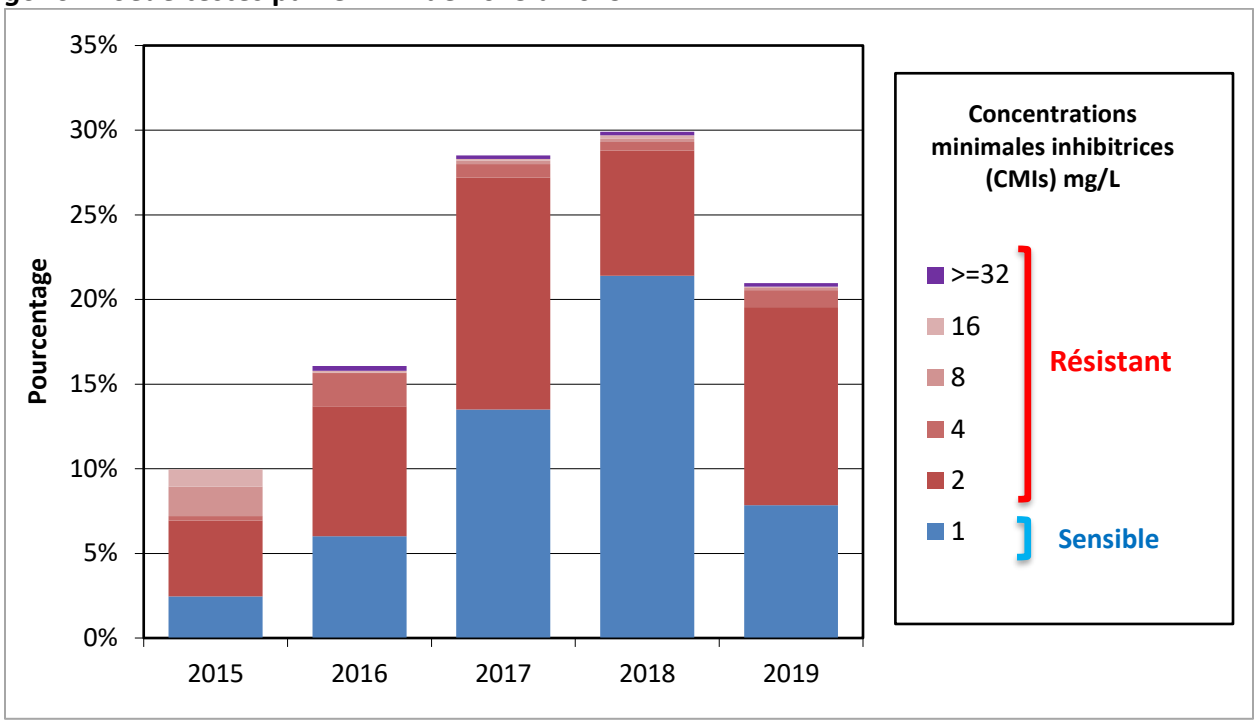
[a] Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale : 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607, 2019=4 859

Figure 12. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM

Figure 13. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[ab]



[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM : 2015= 2 638; 2016=3 092; 2017=4 143; 2018=4 940; 2019=4 324
[b]Les isolats qui ne sont pas représentés dans ce tableau ont une CMI à l'azithromycine <0,25 mg/L et sont considérés comme sensibles à cet antibiotique.

Tableau 10. Tendances en matière de sensibilité à l'azithromycine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]

CMI (mg/L)	Catégorie d'interprétation	Année				
		2015	2016	2016	2017	2019
≤0,5 mg/L	Sensible	90,0%	83,4%	71,6%	71,6%	79,0%
1 mg/L		2,5%	6,0%	13,4%	13,4%	7,9%
2 mg/L	Résistant	4,5%	7,7%	13,6%	13,6%	11,7%
4 mg/L		0,3%	2,0%	2,0%	0,8%	1,0%
8 mg/L		1,7%	0,03%	0,03%	0,2%	0,1%
16 mg/L		1,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
≥32 mg/L		0%	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%

[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM : 2015= 2 638; 2016=3 092; 2017=4 143; 2018=4 940; 2019=4 324

CO-RÉSISTANCE – AZITHROMYCINE ET CÉPHALOSPORINES

En 2012, on a identifié sept isolats présentant à la fois une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine (0,2 %, 7/3 036). C'était la première fois que de telles souches étaient observées simultanément au Canada, et cela risque de compromettre l'efficacité des options de bithérapie actuellement recommandées. Bien qu'il y ait eu une légère augmentation de ces isolats en 2013 (0,3 %, 8/3 195), leur nombre d'isolats a diminué de 2014 à 2017 et y ait eu une légère augmentation de ces isolats en 2018 (0,12 %, 7/5 607). En 2019, on a identifié un isolat présentant à la fois une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine (0,02%, 1/4 589).C'est a été identifiés comme de isolat de ST-20405, en ON (tableau 11).

Tableau 11. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* présentant à la fois une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine[a]

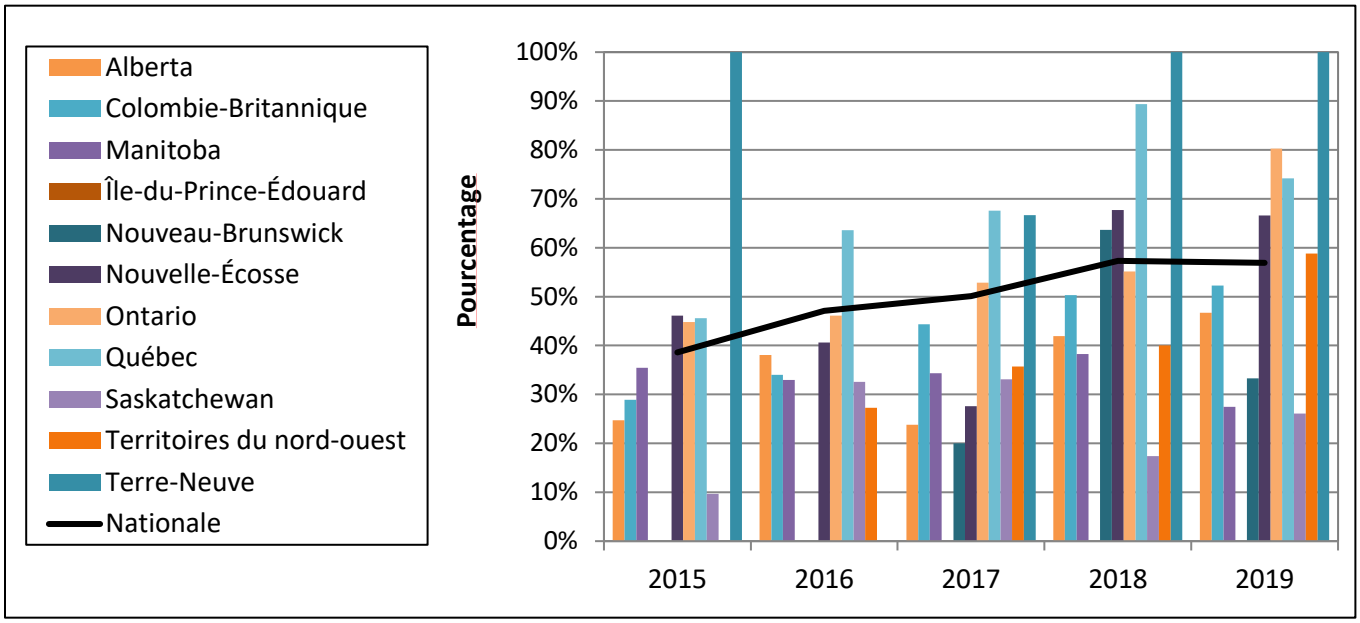
Année	D'isolats RAzi		D'isolats RAzi avec SRCé et/ou SRCx				
	No	% [a]	No	% [a]	Site de prélèvement	NG-MAST	Provinces
2012	26	0,9%	7	0,2%	Pénis/urètre (5); Rectum (1); Gorge (1)	ST-3158 (6); ST-1407 (1)	C.-B. (1), Ont. (6)
2013	37	1,2%	8	0,3%	Pénis/urètre (5); Rectum (1); Gorge (1); Col de l'utérus (1)	ST-3158 (6); ST-1407 (1); ST-9427 (1)	C.-B. (2), Sask. (1), Ont. (5)
2014	127	3,3%	1	0,03%	Pénis/urètre	ST-1407	Qué
2015	198	4,7%	2	0,05%	Pénis/urètre (1); Col de l'utérus (1)	ST-11765, ST-2400	Ont., Qué
2016	326	7,2%	1	0,02%	Rectum	ST-2318	C.-B.
2017	624	11,7%	0	0%	n/a	n/a	n/a
2018	427	7,6%	7	0,12%	Gorge (4); Pénis/urètre (2); Col de l'utérus (1)	ST-5308	C.-B (5), Qué (2)
2019	567	11,7%	1	0,02%	Pénis/urètre	ST-20405	ON

[a]Pourcentage établi en fonction du nombre d'isolats testés à l'échelle nationale: 2012=3 036; 2013=3 195; 2014=3 809; 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607; 2019=4 859

CIPROFLOXACINE

Le pourcentage d'isolats résistants à la ciprofloxacine a 56,9% (2 767/4 859) en 2019. Les pourcentages pour chaque province sont présentés à la figure 14 et au tableau 12. Sur les 2 767 isolats résistants à la ciprofloxacine recensés en 2019, 58,3% (1 614/2 767) étaient également résistants à au moins un autre antibiotique; et 20,1% (556/2 767) étaient GC-MR, et 0,04% (1/2 767) étaient GC-UR.

Figure 14. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine par province/territoire, 2015 à 2019[a]



[a]Les dénominateurs utilisés pour déterminer les pourcentages sont le nombre d'isolats testés dans chaque province; ces données figurent à l'annexe A.

Tableau 12. Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la ciprofloxacine par province/territoire, 2015 à 2019[a]

Province	Année				
	2015	2016	2017	2018	2019
Alberta	196	299	213	377	425
Colombie-Britannique	174	204	212	246	260
Manitoba	17	28	46	70	44
Nouveau-Brunswick	0	0	2	7	3
Nouvelle-Écosse	6	13	8	21	16
Ontario	750	800	1 114	1 092	668
Québec	479	761	1 005	1 375	1 309
Saskatchewan	6	28	44	23	31
Terre-Neuve	1	0	2	1	1
Territoires du nord-ouest	0	3	5	2	10
Total	**1 629**	**2 136**	**2 652**	**3 214**	**2 767**
% RCip de tous les isolats testés à l'échelle nationale[b]	**38,9%**	**47,1%**	**50,1%**	**57,3%**	**56,9%**

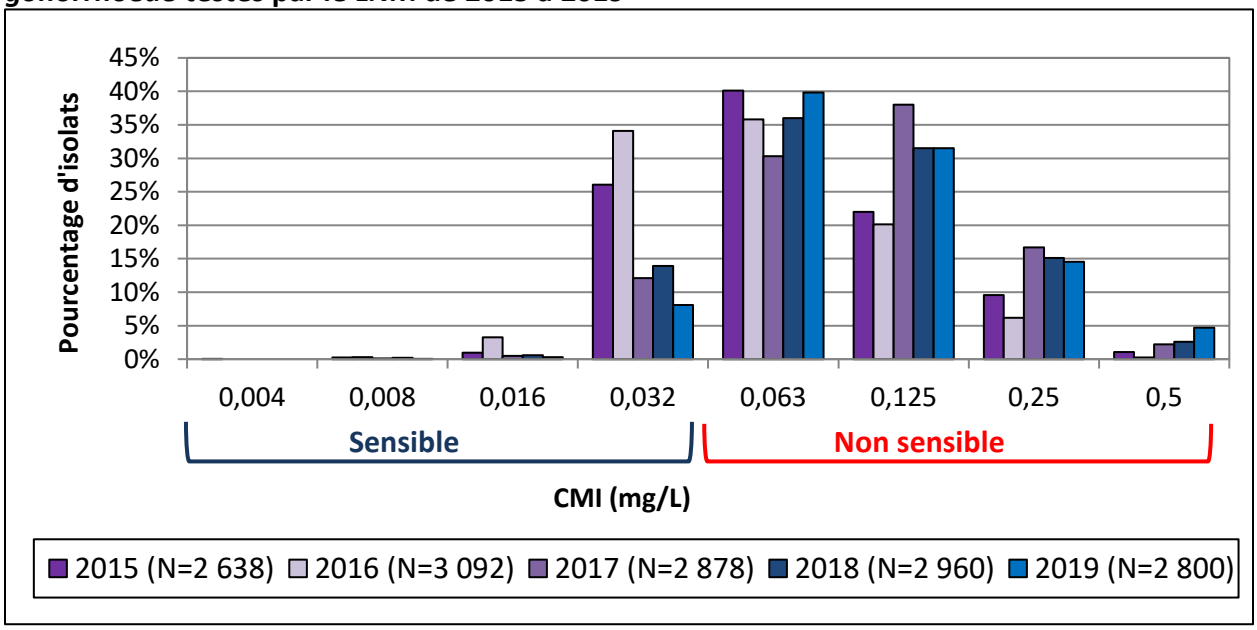
[a]Pourcentage basé sur le nombre total d'isolats testés à l'échelle nationale: 2015=4 190; 2016=4 538; 2017=5 290; 2018=5 607, 2019= 4 859

ERTAPÉNÈME

Dans 2015 à 2016, la CMI modale de l'ertapénème était de 0,063 mg/L. En 2017, la CMI modale est passée à 0,125 mg/L, mais a reculé à 0,063 mg/L en 2018 et 2019 (figure 15).

Bien qu'il n'existe pas de norme officielle concernant l'interprétation des CMI d'ertapénème pour N. gonorrhoeae une CMI de 0,032 mg/L est considérée comme sensible (S) et des CMI de 0,064 mg/L non-sensibles (NS) dans le cas de l'ertapénème selon l'article d'Unemo (2009).

Figure 15. Tendances en matière de sensibilité à l'ertapénème des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



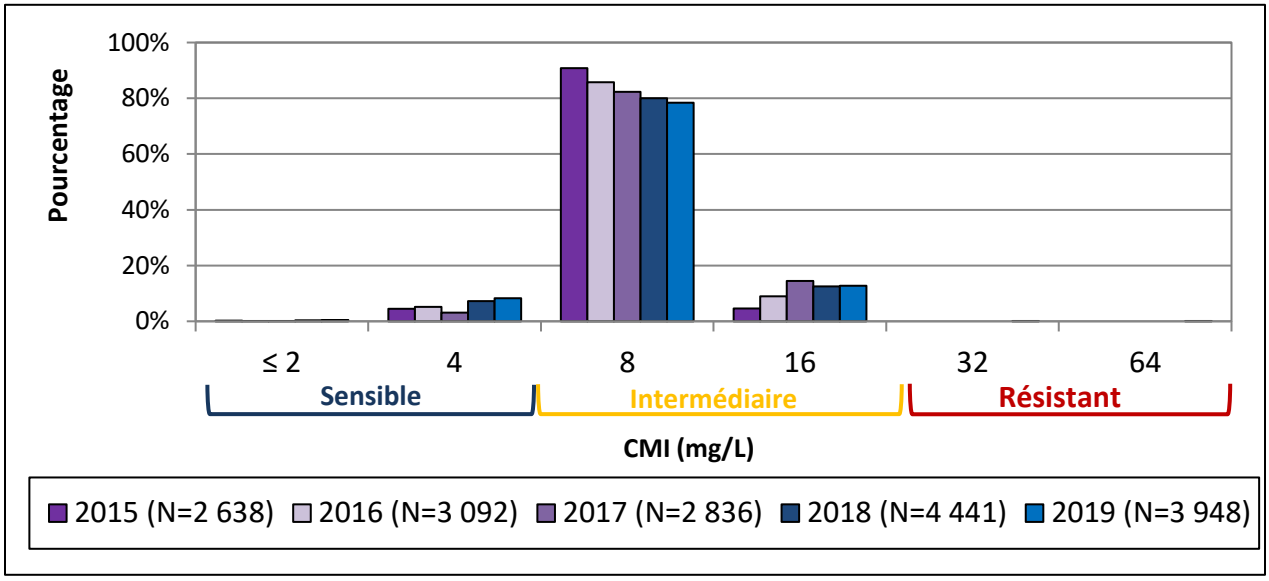
[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM.

GENTAMICINE

La CMI modale de la gentamicine pour tous les isolats testés entre 2015 et 2019 était de 8 mg/L (figure 16).

Bien qu'il n'existe pas de norme officielle concernant l'interprétation des CMI de gentamicine pour *N. gonorrhoeae* les critères suivants ont été utilisés: résistant (R) ≥ 32 mg/L, intermédiaire (I) = 8 à 16 mg/L et S ≤ 4 mg/L selon l'article de Brown (2010) d'après l'étude de Daly (1997).

Figure 16. Tendances en matière de sensibilité à la gentamicine des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM de 2015 à 2019[a]



[a]Les pourcentages ont été calculés en utilisant comme dénominateur (N) le nombre total d'isolats viables (isolats tant résistants que sensibles) testés par le LNM.

MÉTHODE NG-MAST (*NEISSERIA GONORRHOEAE* MULTI-ANTIGEN SEQUENCING)

Le génotypage moléculaire au moyen de la méthode NG-MAST offre un degré élevé de distinction entre les différents isolats. En 2019, les séquences types (ST) les plus courantes identifiées par le LNM étaient ST 14994 (14,1%, 413/2 921), ST-12302 (11,8%, 344/2 921) et ST-5985 (4,1%, 120/2 921) (figure 17).

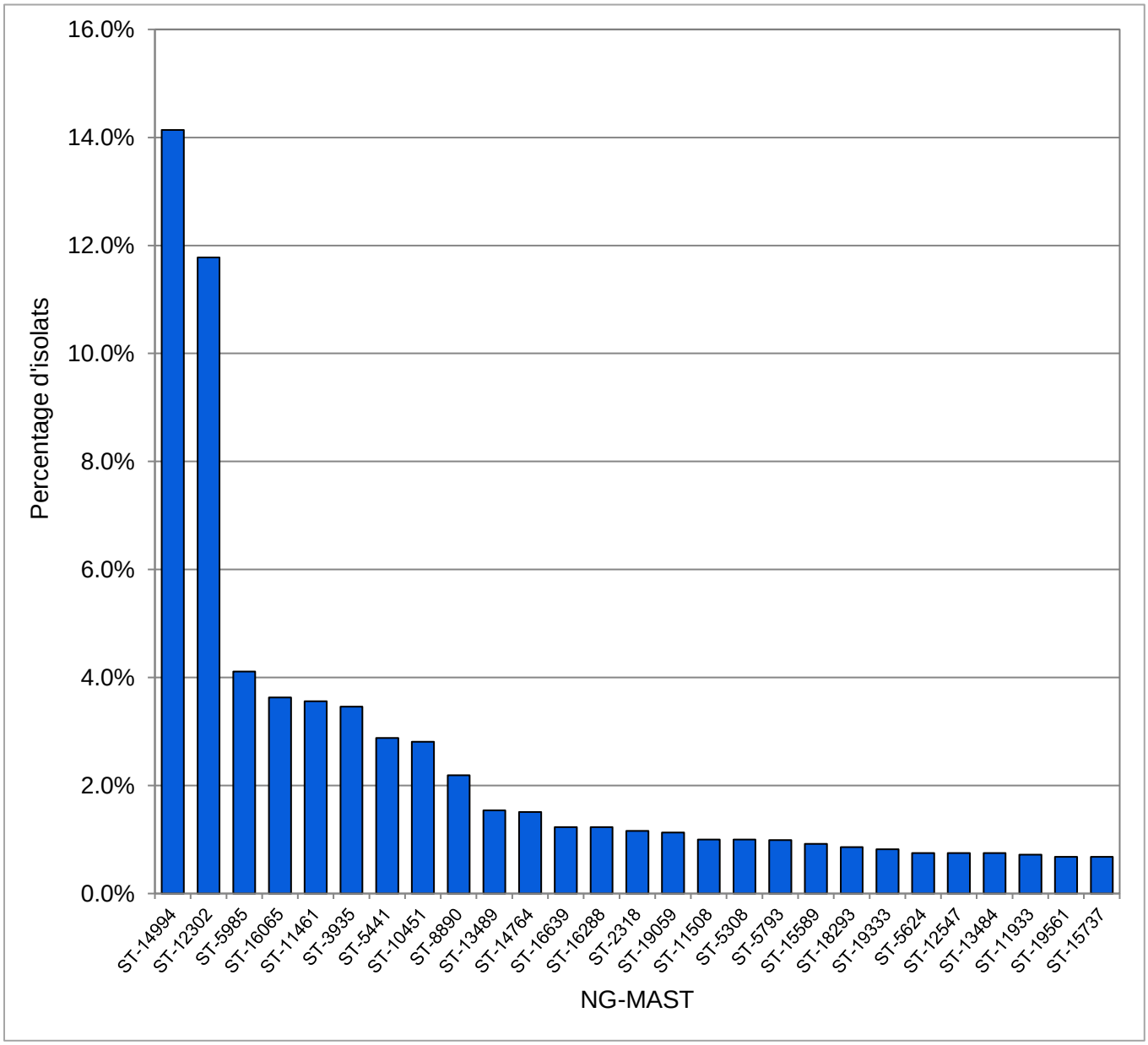
L'isolat de ST-14994 a été nouvellement détecté en 2017 (2,1 % (60/2 875) et la proportion d'isolats de ce type a augmenté pour atteindre 14,1% (413/2 921) en 2019 (figure 18). Ces isolats ont principalement été détectés en Ontario (n = 212) et au Québec (n = 141), et quelques-uns ont été détectés en Manitoba (n = 24), Colombie-Britannique (n = 15), Alberta (n = 11), Nouvelle-Ecosse (n=6), Saskatchewan (n=3) et Territoires du Nord-oust (n=1)(figure 19). Ces isolats sont résistants à la ciprofloxacine ainsi qu'à divers médicaments, et environ 3,6 % d'entre eux sont aussi résistants à l'azithromycine (figure 21, 22 et 23).

Le pourcentage d'isolats de ST-12302 a augmenté entre 2015 (4,3 %, 113/2 635) et 2017 (24,1 %, 693/2 875), mais a légèrement diminué en 2019 (11,8% 344/2 921) (figure 18). Les isolats de ST-12302 ont été principalement détectés au Québec (n = 194) et en Ontario (n = 84), mais ont aussi été détectés en Alberta (n = 37), en Colombie Britannique (n = 26), en Nouvelle-Écosse (n = 2), et en Saskatchewan (n-1) (figure 19). Les isolats sont résistants à plusieurs médicaments, et plus de 80 % d'entre eux présentent aussi une résistance à l'azithromycine. Les isolats ne comprend aucun ayant une sensibilité réduite au céfixime ou à la ceftriaxone (figure 21, 22 et 23).

La fréquence du génogroupe ST-5985 a diminué en 15,3% (403/2 635) en 2015 à 4,1% (120/2 921) en 2019 (figure 18). Ces isolats sont répartis surtout dans l'Ouest canadien : Alberta (n = 68), Saskatchewan (n = 36), Ontario (n = 9) Manitoba (n = 4) et Colombie-Britannique (n = 3) (figure 19). Les isolats de ce génogroupe sont des souches de N. gonorrhoeae résistantes à la tétracycline (NGRT) (figure 21 et 23).

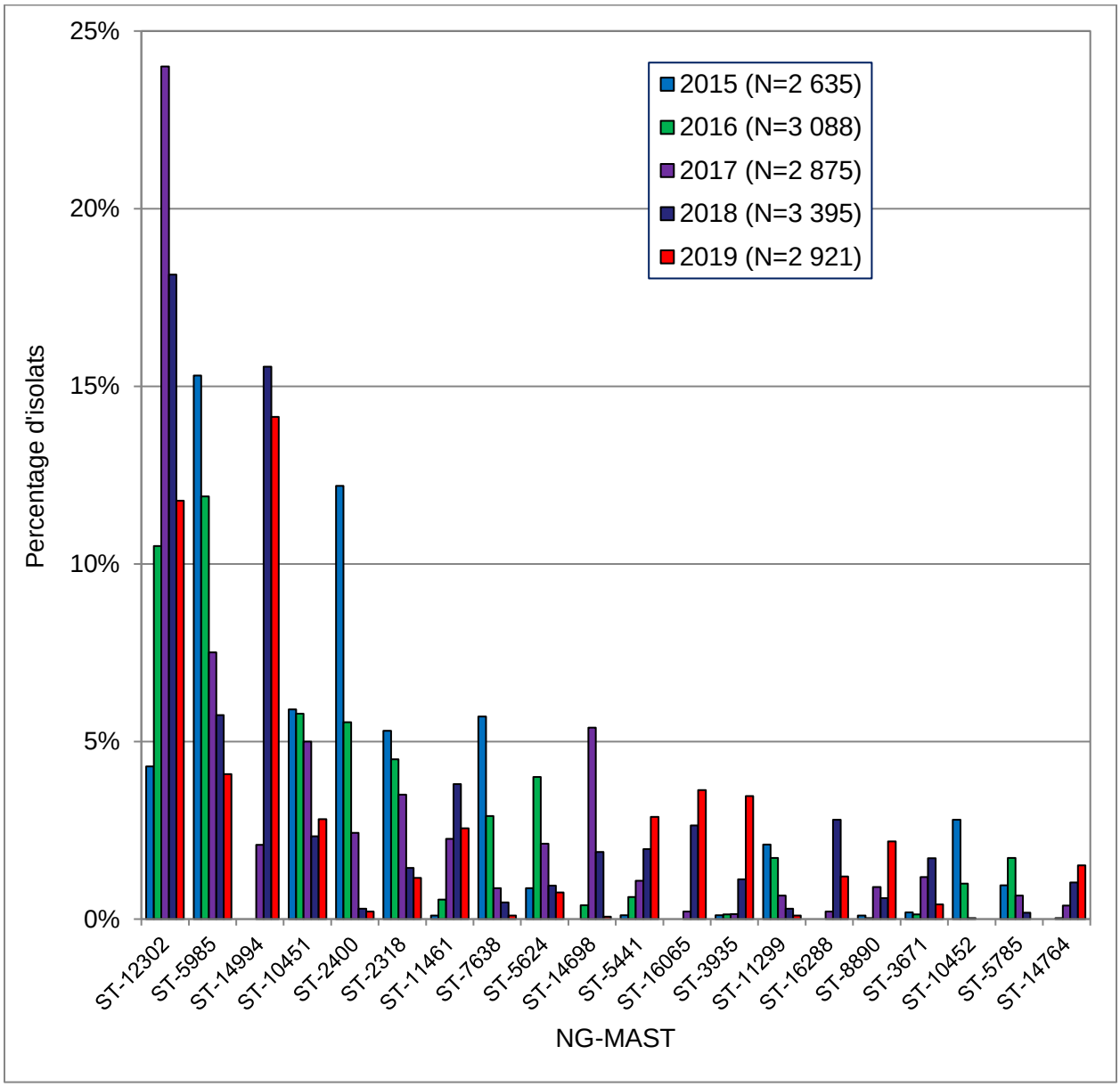
La répartition des ST dans les provinces est représentée aux figures 20.

Figure 17. Répartition, selon la séquence type NG-MAST, des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au LNM, 2019; N=2 921[a]



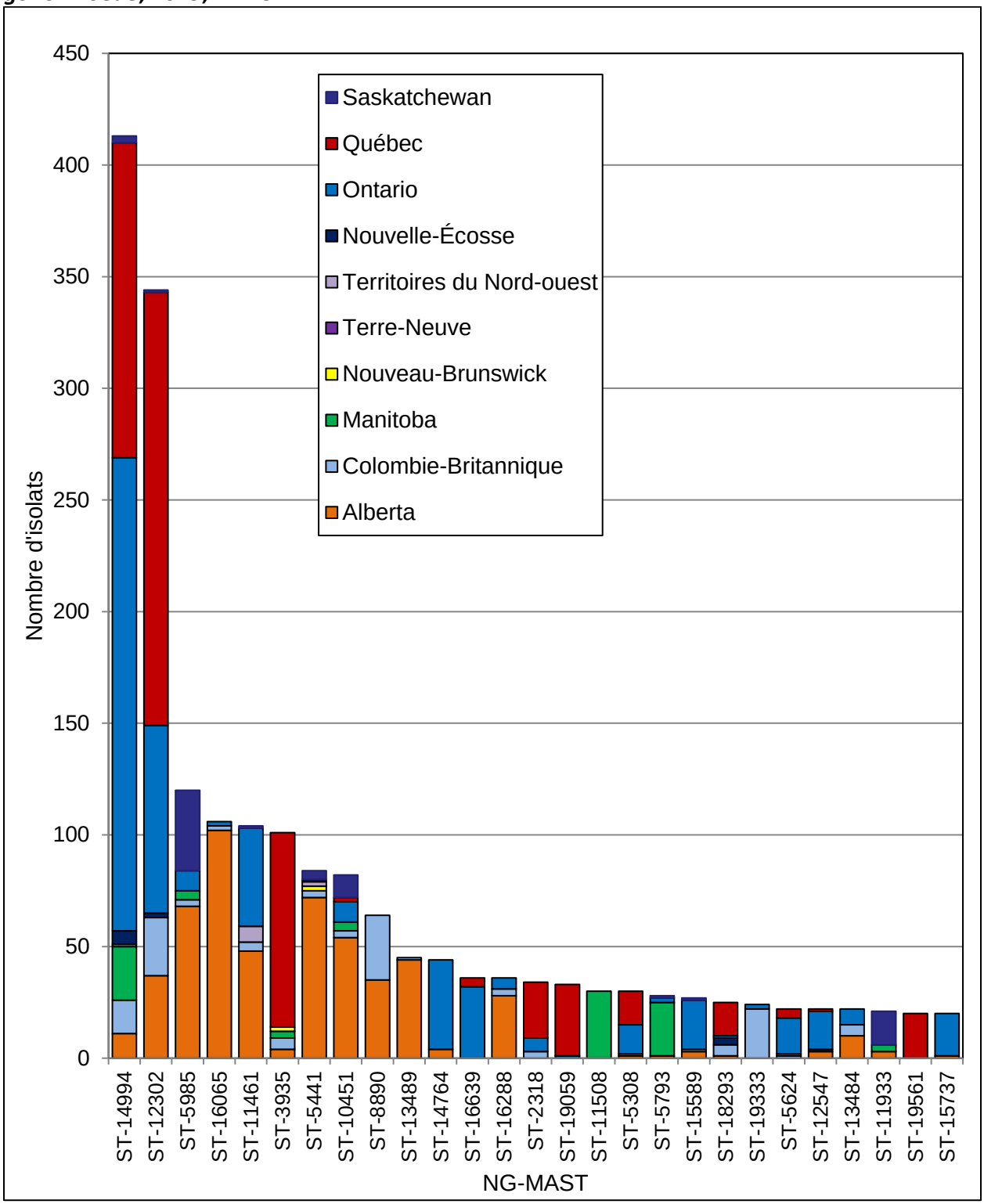
[a]Ne comprend pas 2 isolats non typables. Ce graphique représente 1 938 isolats. Les 983 autres isolats sont répartis entre 437 séquences types (ST), dont chacune contient 1 à 19 isolats.

Figure 18. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés par le LNM, 2015 – 2019[a]



[a]Au total, 396 séquences types (ST) ont été identifiées en 2015, 490 ST en 2016, 468 ST en 2017, 503 ST en 2018 et 463 en 2019. Seules les séquences types les plus fréquentes de 2015 à 2019 sont représentées dans ce graphique.

Figure 19. Répartition à l'échelle provinciale des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019; N=2 921[a]



[a]Ne comprend pas 2 isolats non typables. Ce graphique représente 1 937 isolats. Les autres 983 isolats sont répartis entre 437 séquences types (ST).

Figure 20. Répartition des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae* au sein des provinces, 2019; N=2 921[a]

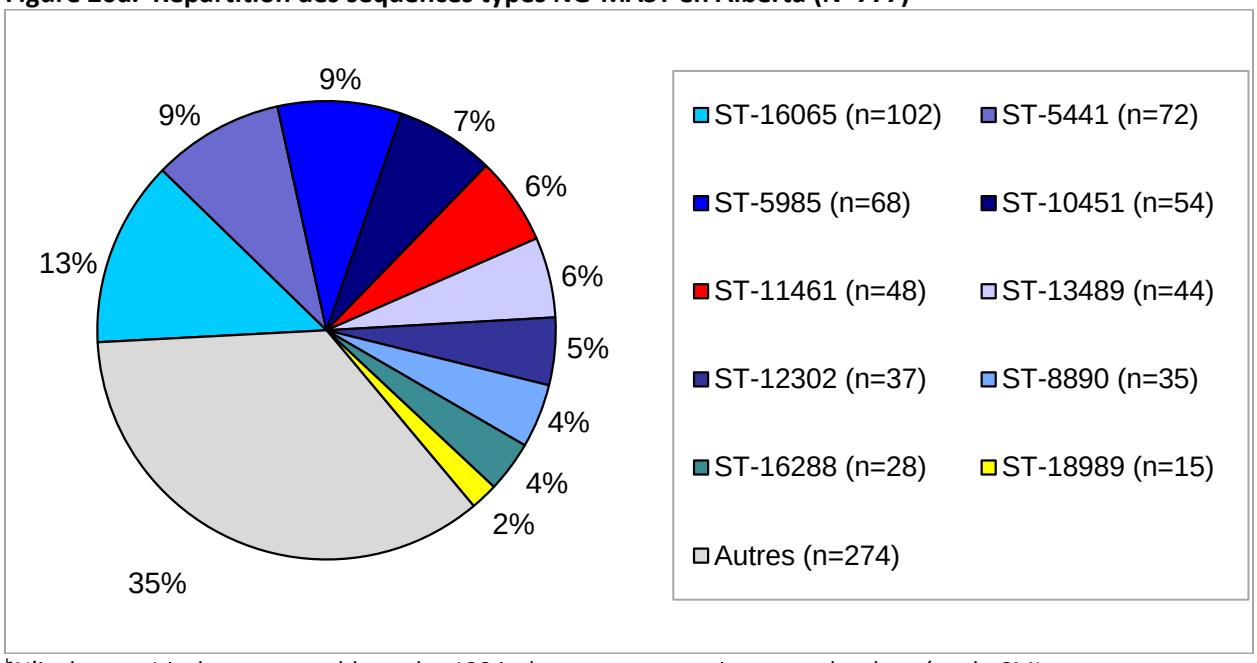
[a]**Nouveau-Brunswick (N=9):** ST15252 (n=3), ST5441 (n=2), ST-3935 (n=2), ST-19556 (n=1), ST-19404 (n=1)

Nouvelle-Écosse (N=24): ST-14994 (n=6), ST-12302 (n=2), ST-18293 (n=3), ST-19050 (n=2), plus 11 autres STs comprenant un seul isolat chacun.

Terre-Neuve (N=1): ST-19504 (n=1)

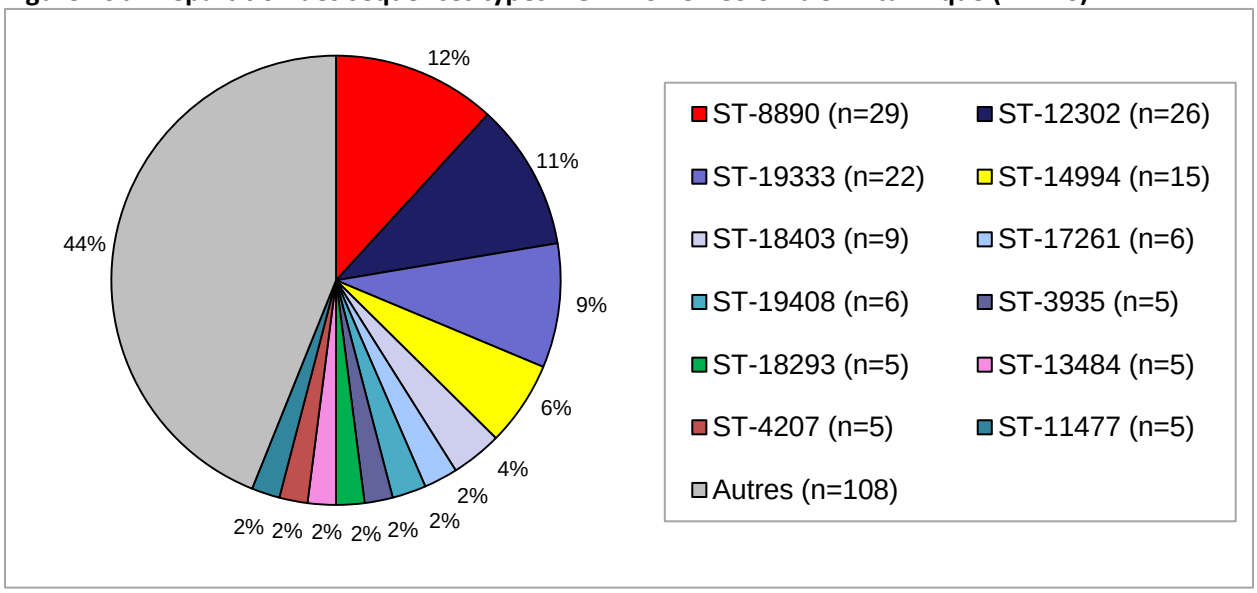
Territoires du Nord-Ouest (N=17): ST-14994 (n=1), ST-11461 (n=7), ST-14788 (n=4), ST-5441 (n=2), ST-2400 (n=1), ST-18156 (n=1), ST-7638 (n=1)

Figure 20a. Répartition des séquences types NG-MAST en Alberta (N=777)[b]



[b]N'inclut pas 1 isolats non typables et les 132 isolats contenant uniquement les données de CMI.

Figure 20b. Répartition des séquences types NG-MAST en Colombie-Britannique (N=246)[c]



[c]N'inclut les 290 isolats contenant uniquement les données de CMI.

Figure 20c. Répartition des séquences types NG-MAST au Manitoba (N=161)

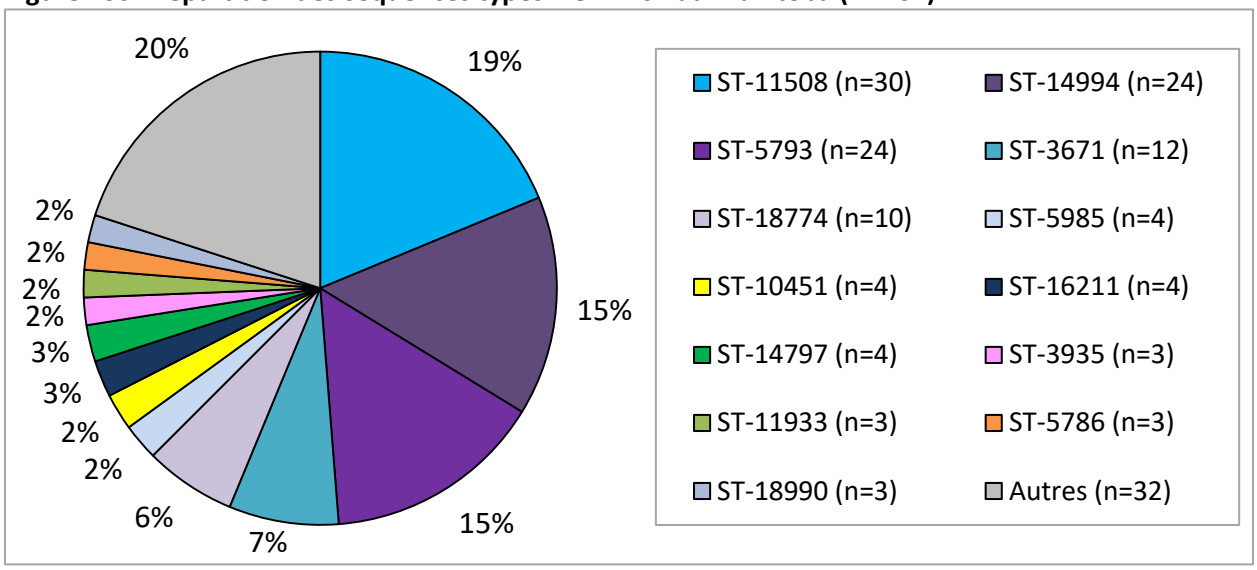
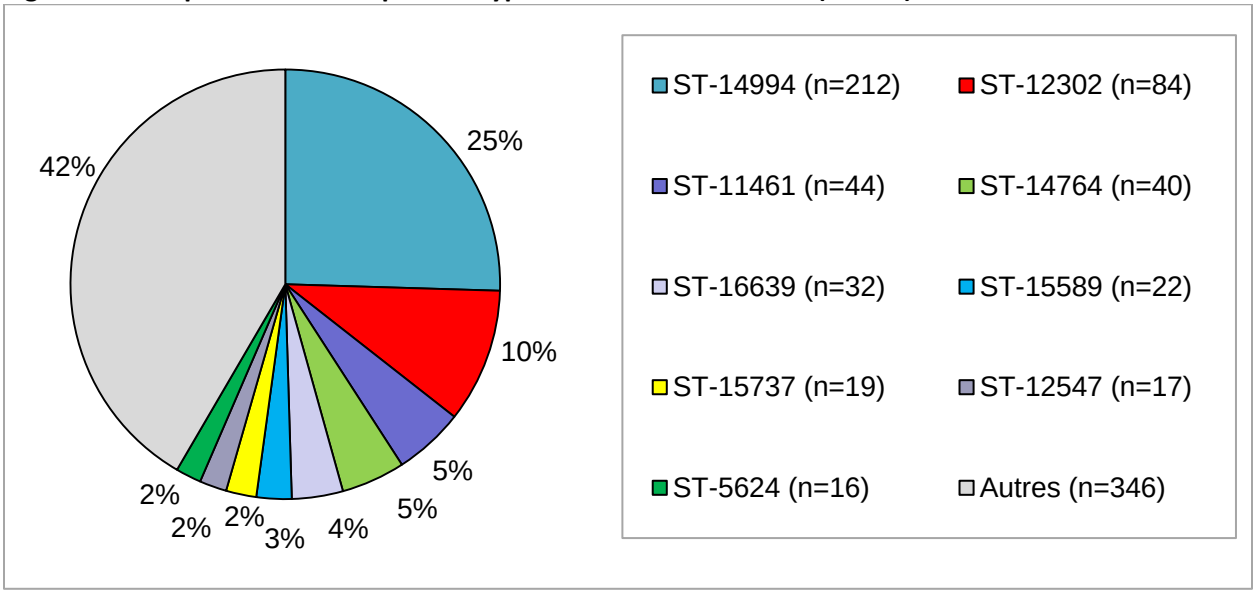
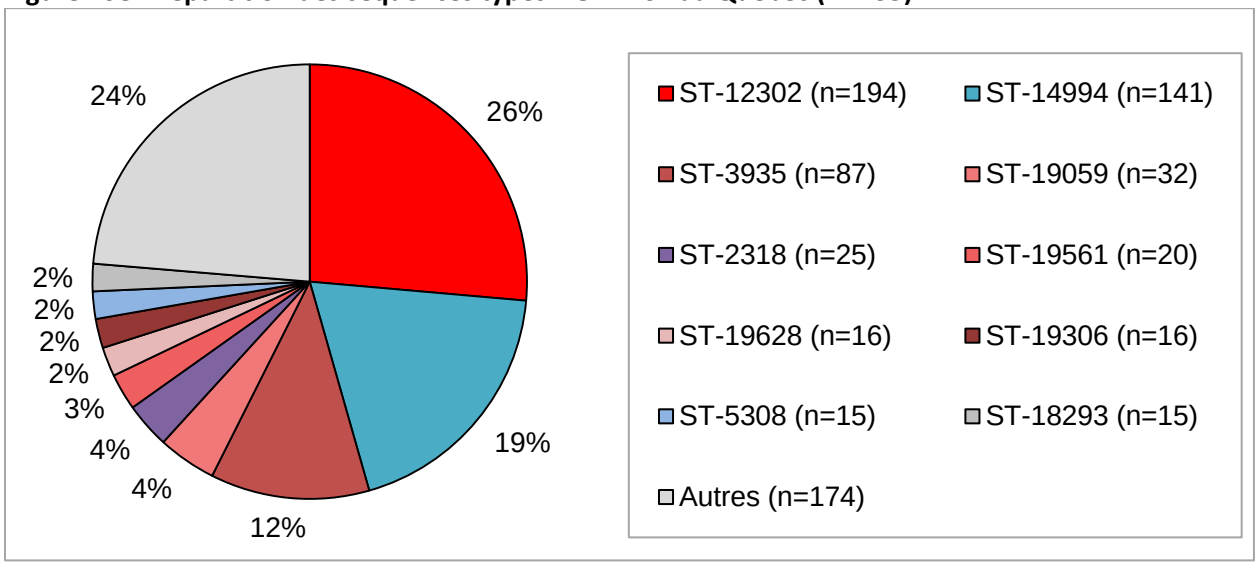


Figure 20d. Répartition des séquences types NG-MAST en Ontario (N=832)[d]



[d]N'inclut pas 1 isolats non typables

Figure 20e. Répartition des séquences types NG-MAST au Québec (N=735)[e]



[e]N'inclut pas 1 030 isolats soumis contenant uniquement des données de CMI.
Les ST représentées par différentes nuances de rouge sont toutes fortement liées à ST-12302 (différence ≤ 2 paires de bases)

Figure 20f. Répartition des séquences types NG-MAST en Saskatchewan (N=119)

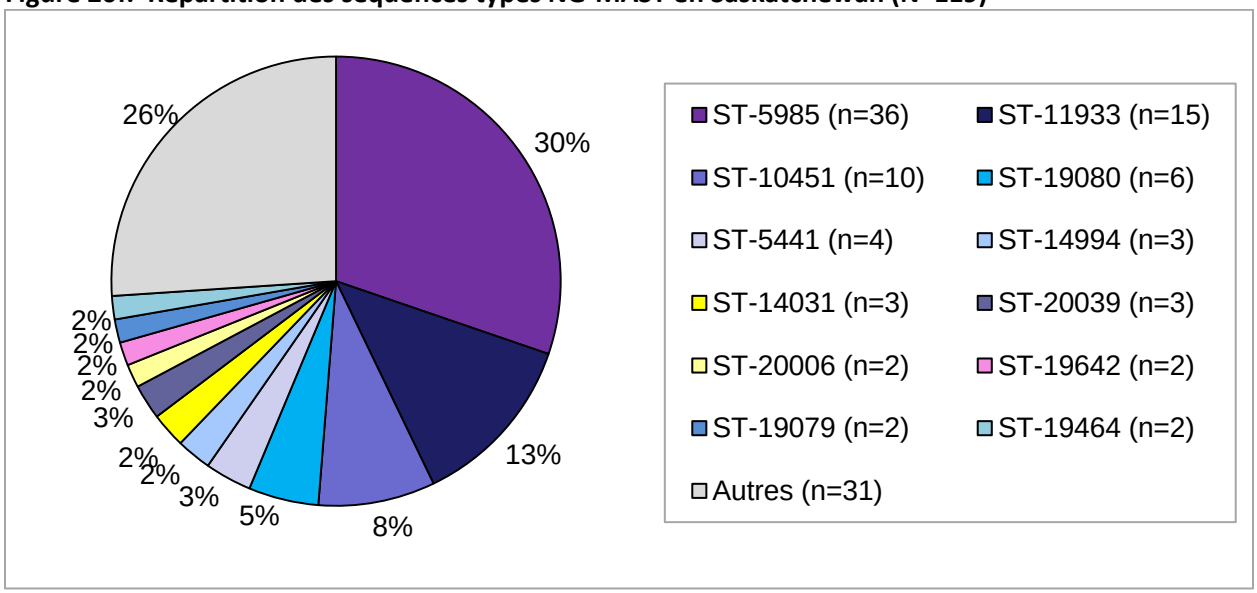
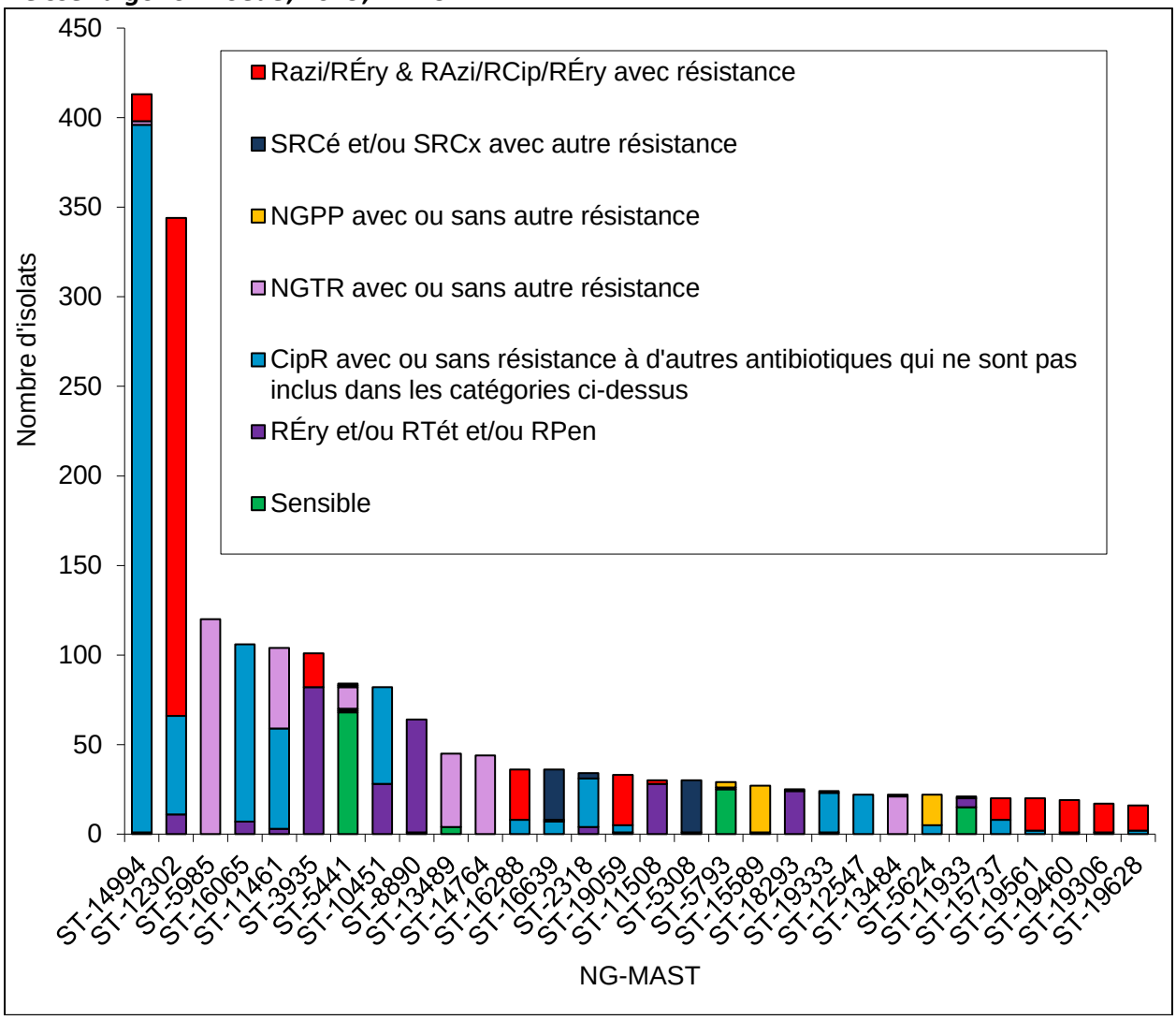


Figure 21. Caractérisation de la résistance pour chacune des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019; N=2 921[a]



[a]Ne comprend pas 2 isolats non typables. Ce graphique représente 1 990 isolats. Les 931 isolats restants sont répartis entre 434 séquences types (ST), dont chacune contient 1 à 15 isolats.

La figure 22 indique les séquences types NG-MAST des isolats qui présentent une sensibilité réduite au céfixime (figure 22a), une sensibilité réduite à la ceftriaxone (figure 22 b) ou une résistance à l'azithromycine (figure 22c), ainsi que des isolats sensibles (figure 22d).

En 2019, parmi les isolats présentant une sensibilité réduite au céfixime, les ST les plus fréquentes étaient ST-5308 (40,8% 29/71]) et ST-16639 (39,4% 28/71) (figure 22a). Les isolats de ST-9424 (n = 4) et ST-6778 (n = 1) sont hautement reliés (les séquences types diffèrent par deux paires de bases ou moins) à la ST-5308 (n=29), représentant 47,9% (34/71) des isolats ayant une sensibilité réduite au céfixime. Les isolats de ST-16673 (n = 1) sont hautement reliés (les séquences types diffèrent par un paires de bases) à la ST-16639 (n=28), représentant 40,8% (29/71). Bien que la plupart des isolats ayant présenté une sensibilité réduite en 2019 soient répartis en deux génogroupes, on constate, de façon générale, une plus grande diversité qu'en

2018, alors que 85 % des isolats ayant présenté une sensibilité réduite appartenaient au génogroupe ST-5308. En 2018, 77,8 % (21/27) des isolats qui présentaient une sensibilité réduite au céfixime avaient également une sensibilité réduite à la ceftriaxone, tandis qu'en 2019, ce pourcentage était d'environ 50,7 % (36/71) seulement. Une nouvelle souche, ST-16639, qui présente une sensibilité réduite au céfixime, mais principalement une sensibilité intermédiaire à la ceftriaxone (0,063 mg/L), est responsable de la proportion accrue des isolats ayant une sensibilité réduite au céfixime.

Les isolats ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone présentaient principalement le profil ST-5308 (65,0% [26/40]) en 2019 (figure 22 b). Les génogroupes ST-5308 (n=26), ST-9424 (n=3) et ST-6778 (n = 1) sont hautement reliés (les séquences types diffèrent par deux paires de bases ou moins), représentant 75,0% (30/40) des isolats ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone. Bon nombre des isolats présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone avaient également une sensibilité réduite au céfixime (90,0% [36/40]).

Les ST associées aux isolats RAzi sont présentées à la figure 22c. Le profil ST-12302 (49,0% [278/567]) est hautement relié (il diffère d'au plus cinq paires de bases) les isolats de ST-19059 (n=28), ST-3935 (n=19), ST-19460 (n=18), ST-19561 (n=18), ST-19306 (n=16), ST-19628 (n=14) et les isolats de 43 autres séquences types présentaient une résistance à l'azithromycine. Au total, la grappe ST-12302 est responsable de 81,8 % (464/567) des isolats résistants à l'azithromycine pour lesquels les séquences types ont été identifiées en 2019. En 2019, cinq isolats présentant une résistance élevée à l'azithromycine étaient répartis parmi quatre séquences types (ST).

Les ST les plus répandues parmi les isolats sensibles testés étaient ST-5441 (28,8 % [68/236]) et ST-5793 (10,6% [25/236]) (figure 22d). Il est à noter que la majorité des isolats sensibles n'ont pas été soumis au LNM et n'ont donc aucune séquence type détectée.

Figure 22. Séquences types NG-MAST des isolats de *Neisseria gonorrhoeae*, 2019[a]

Figure 22a. Sensibilité réduite au Céfixime (CMI ≥ 0,25 mg/L), N = 71

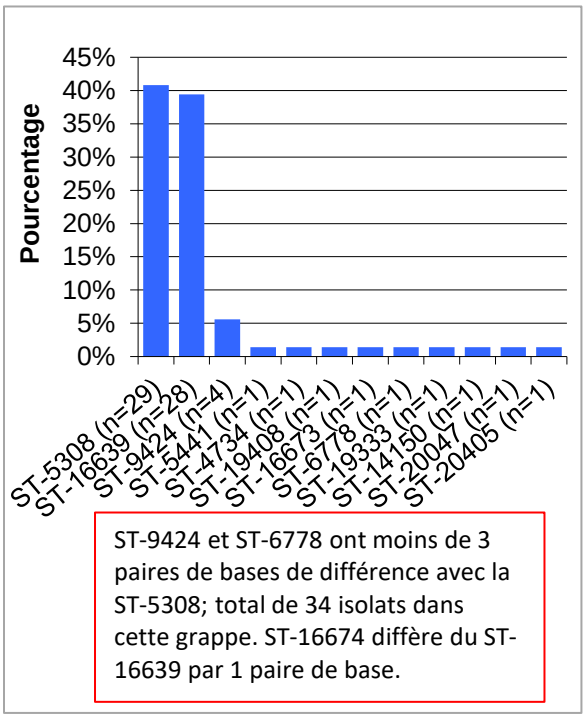


Figure 22b. Sensibilité réduite à la ceftriaxone (CMI ≥ 0,125 mg/L), N = 40

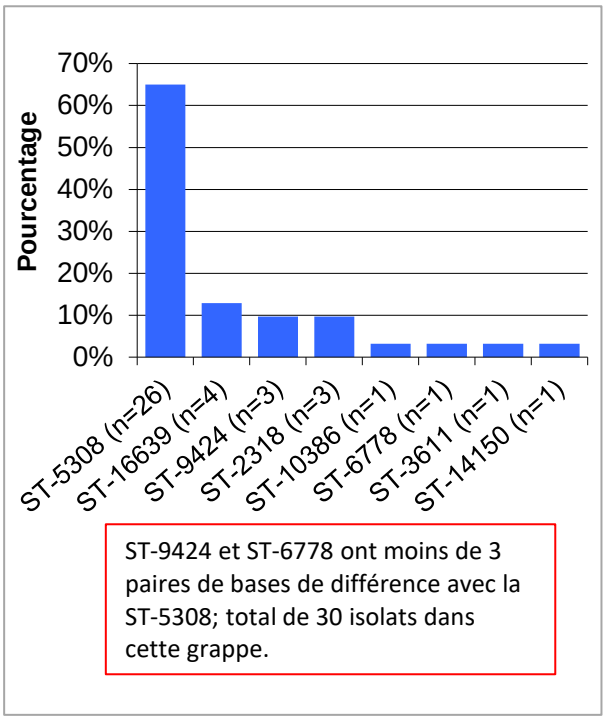


Figure 22c. Résistance à l'azithromycine (CMI ≥ 2 mg/L), N = 567[a]

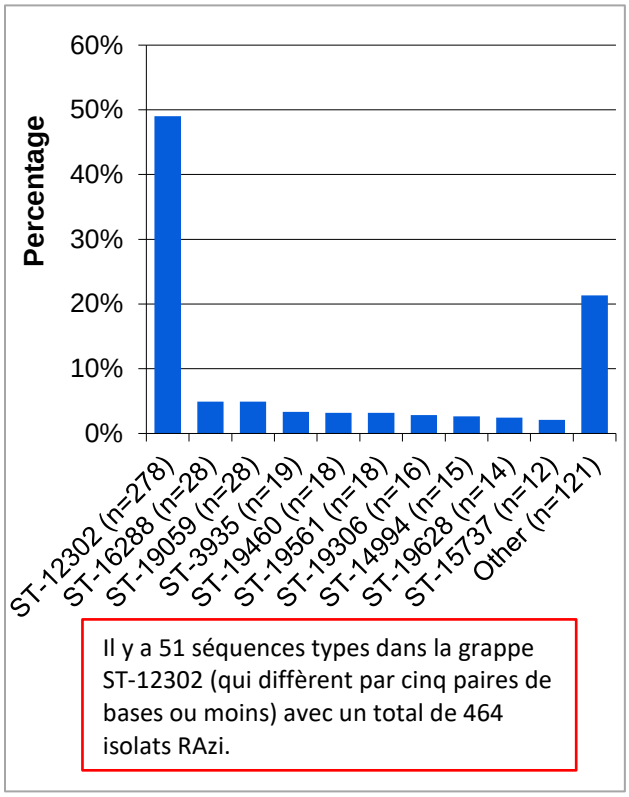
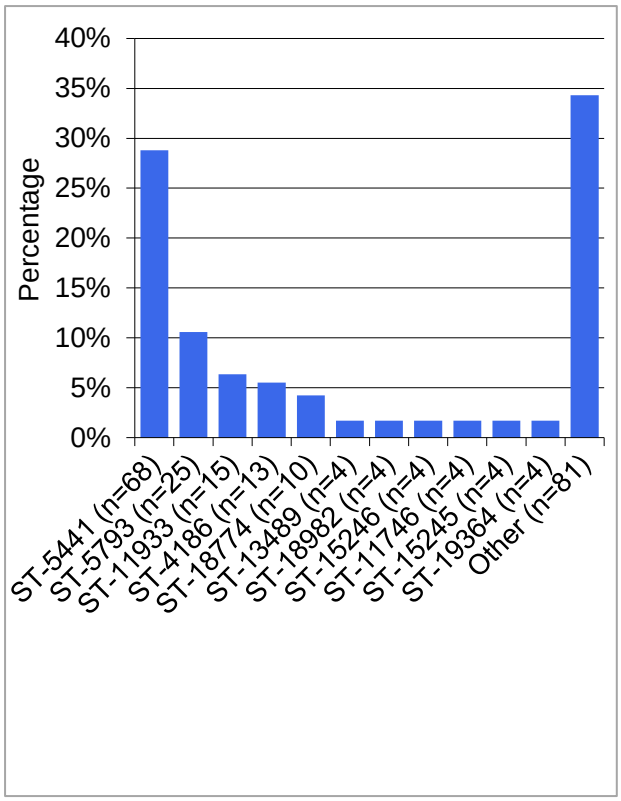


Figure 22d. Isolats sensibles, N = 236[bc]



[a] Les autres types de séquence d'isolats résistants à l'azithromycine contiennent 1 à 7 isolats chacun.
[b] Les isolats sensibles qui ont été testés au LNM et ne sont résistants à aucun des antibiotiques testés. N'inclut pas les isolats sensibles non envoyés au LNM pour les tests NG-MAST.
[c] Les autres types de séquence d'isolats sensibles contiennent 1 à 3 isolats chacun.

La figure 23 montre la relation génétique entre les séquences types NG-MAST les plus fréquentes (≥ 10) recensées au Canada en 2019. Elle révèle d'autres ST qui pourraient être moins fréquentes mais étroitement liées aux ST prédominantes et/ou aux ST importantes/résistantes (c'est-à-dire qu'elles diffèrent de celles-ci par 5 paires de bases ou moins), et qui pourraient donner une idée plus exacte des isolats qui circulent au Canada.

Bien que ST-14994 (n = 413) soit la ST la plus fréquente en 2019, ST-12302 (n = 344), qui occupe le deuxième rang, est étroitement liée à ST-3935 (n = 101), ST-19059 (n = 33), ST-10561 (n = 20), ST-19640 (n = 19), ST-19306 (n = 17), ST-19628 (n = 16), ST8241 (n = 15), ST = 15252 (n = 10) et à 41 autres ST, qui comptent de un à six isolats chacun, pour un total de 650, soit 22,3 % de tous les isolats typés en 2019. ST-14994 est étroitement liée à quatre autres ST, c'est-à-dire ST-20036 (n = 11), ST-19259 (n = 1)[a], ST-21414 (n = 1)[a] et ST-21644 (n = 1)[a], pour un total de 427 ou 14,6 % (427/2921) des isolats typés en 2019. La grappe ST-12302

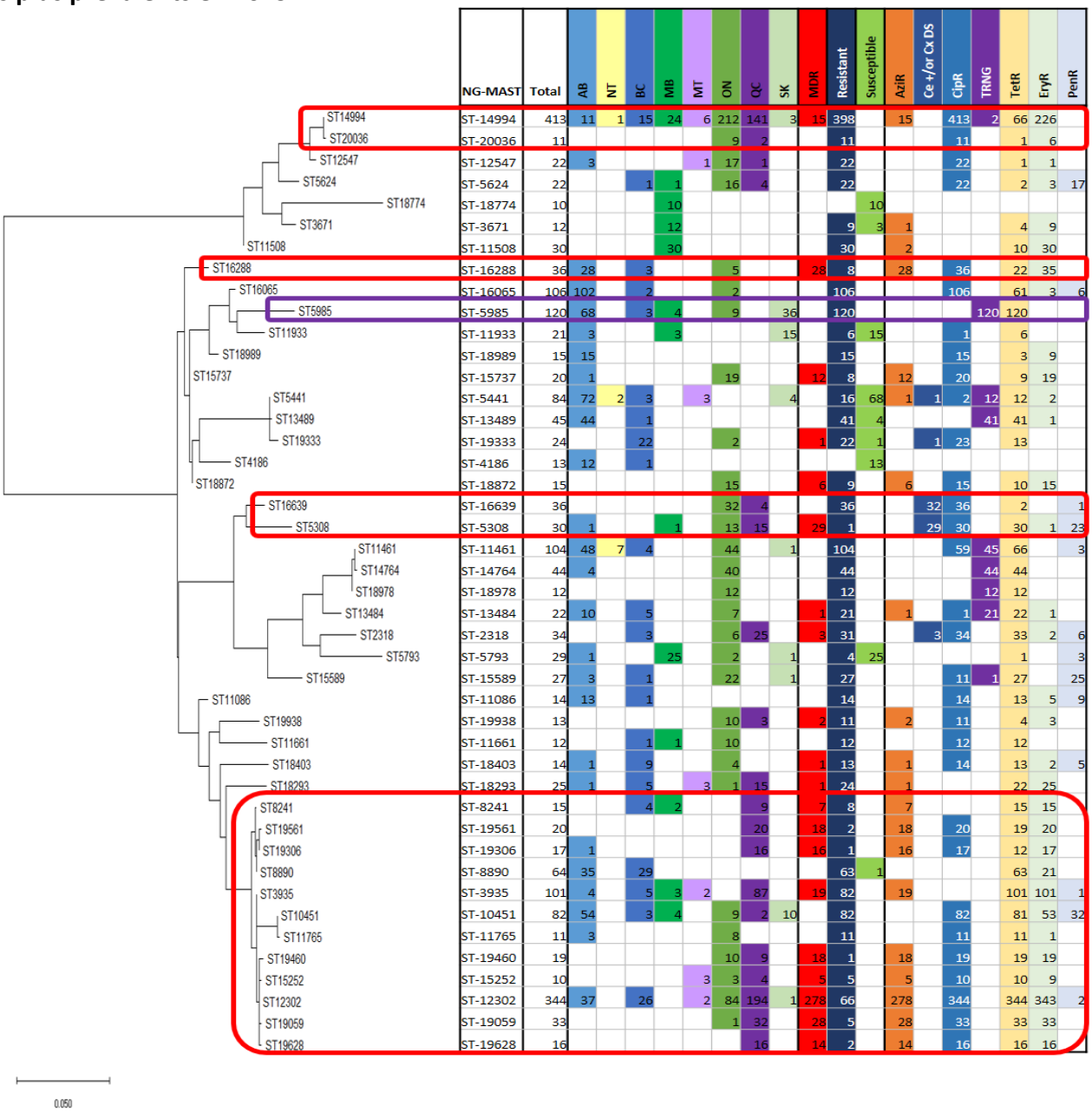
dépasse en nombre la grappe ST-14994, une situation qui mérite d'être soulignée, car ses isolats sont souvent multirésistants.

ST-5985 (n = 120), le troisième ST en importance, ainsi que ST-15246 (n = 8) [a], ST-14031 (n = 3) [a], ST-19419 (n = 1) [a] et ST-15125 (n = 1)[a] diffèrent par 5 paires de bases ou moins, totalisant 133, des ST identifiées en 2019, soit 4,6 %. Alors que ST-5985, ST-14031 et ST-15125 possèdent le gène *TetM* et qu'il s'agit de souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la tétracycline (NGRT), les isolats ST-15246 sont soit sensibles soit résistants à la tétracycline (mais non NGRT). L'isolat ST-19419 est sensible.

La figure 23 montre également les ST qui présentent une résistance à divers antimicrobiens. L'isolat ST-16288 (n = 36) a été principalement recensé en Alberta. Cette ST de *N. gonorrhoeae* est résistante à la cipfloxacine et à l'érythromycine (RCip/RÉry) et, dans une proportion élevée des cas (77,8 %, 28/36), à l'azithromycine (RAzi); elle est donc multirésistante. Le nombre d'isolats testés qui présentaient cette ST a diminué, passant de 2,7 % (94/3 368) en 2018 à (1,2 %, 36/2 921) en 2019.
ST-5308 (n = 30) et ST-16639 (n = 36), bien qu'elles ne soient pas étroitement liées (elles diffèrent de 28 paires de bases) sont toutes deux caractérisées par la présence du gène *tbpB-10* et par une sensibilité réduite au céfixime (SRCé) et une résistance à la cipofloxacine (RCip). Les isolats ST-5308 ont également une résistance à la pénicilline (RPén) et une résistance à la tétracycline (RTét), et présentent donc une multirésistance**;** les isolats ST-5308 ont été principalement recensés en Ontario et au Québec, tandis que les isolats ST-16339 ont été principalement recensés en Ontario. Fait intéressant, en 2018, sept isolats ST-5308 étaient ultrarésistants et présentaient une sensibilité réduite aux céphalosporines et une résistance à l'azithromycine. La résistance à l'azithromycine était attribuable à des mutations de C2611T dans l'ARNr 23S.

[a] cette ST n'est pas incluse dans la figure 23 en raison de sa faible fréquence (< 10)

Figure 23. Relations génétiques entre les séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae* les plus prévalents en 2019[ab]



NG-MAST	Total	AB	NT	BC	MB	MT	ON	QC	SK	MDR	Resistant	Susceptible	AziR	Ce +/or Cx DS	CipR	TRNG	TetR	EryR	PenR
ST-14994	413	11	1	15	24	6	212	141	3	15	398		15		413	2	66	226	
ST-20036	11						9	2			11				11		1	6	
ST-12547	22	3				1	17	1			22				22		1	1	
ST-5624	22			1	1		16	4			22				22		2	3	17
ST-18774	10				10							10							
ST-3671	12				12						9	3	1				4	9	
ST-11508	30				30						30		2				10	30	
ST-16288	36	28		3			5			28	8		28		36		22	35	
ST-16065	106	102		2			2				106				106		61	3	6
ST-5985	120	68		3	4		9		36		120					120	120		
ST-11933	21	3			3				15		6	15			1		6		
ST-18989	15	15									15				15		3	9	
ST-15737	20	1					19			12	8		12		20		9	19	
ST-5441	84	72	2	3		3			4		16	68	1	1	2	12	12	2	
ST-13489	45	44		1							41	4				41	41	1	
ST-19333	24			22			2			1	22	1		1	23		13		
ST-4186	13	12		1								13							
ST-18872	15						15			6	9		6		15		10	15	
ST-16639	36						32	4			36			32	36		2		1
ST-5308	30	1			1		13	15		29	1			29	30		30	1	23
ST-11461	104	48	7	4			44		1		104				59	45	66		3
ST-14764	44	4					40				44					44	44		
ST-18978	12						12				12					12	12		
ST-13484	22	10		5			7			1	21		1		1	21	22	1	
ST-2318	34			3			6	25		3	31			3	34		33	2	6
ST-5793	29	1			25		2		1		4	25					1		3
ST-15589	27	3		1			22		1		27				11	1	27		25
ST-11086	14	13		1							14				14		13	5	9
ST-19938	13						10	3		2	11		2		11		4	3	
ST-11661	12			1	1		10				12				12		12		
ST-18403	14	1		9			4			1	13		1		14		13	2	5
ST-18293	25	1		5		3	1	15		1	24		1				22	25	
ST-8241	15			4	2			9		7	8		7				15	15	
ST-19561	20							20		18	2		18		20		19	20	
ST-19306	17	1						16		16	1		16		17		12	17	
ST-8890	64	35		29							63	1					63	21	
ST-3935	101	4		5	3	2		87		19	82		19				101	101	1
ST-10451	82	54		3	4		9	2	10		82				82		81	53	32
ST-11765	11	3					8				11				11		11	1	
ST-19460	19						10	9		18	1		18		19		19	19	
ST-15252	10					3	3	4		5	5		5		10		10	9	
ST-12302	344	37		26		2	84	194	1	278	66		278		344		344	343	2
ST-19059	33						1	32		28	5		28		33		33	33	
ST-19628	16							16		14	2		14		16		16	16	

[a]Cet arbre représente les 44 séquences types (ST) les plus fréquentes en 2019 et englobe 2 167 isolats. Les 754 isolats qui restent sont répartis en 420 types de séquence contenant chacun 1 à 9 isolats.
[b]pb= paire de bases nucléotidiques

L'histoire évolutive a été déduite en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance basée sur le modèle de Jukes-Cantor [1]. L'arbre avec la plus forte probabilité logarithmique (-5321,99) est affiché. Les arborescences initiales de la recherche heuristique ont été obtenues automatiquement en appliquant les algorithmes de voisinage et de BioNJ à une matrice de distances par paires estimées à l'aide de l'approche de probabilité composite maximale (MCL), puis en sélectionnant la topologie avec une valeur de vraisemblance logarithmique supérieure. L'arbre est dessiné à l'échelle, avec des longueurs de branche mesurées dans le nombre de substitutions par site. L'analyse a impliqué 43 séquences nucléotidiques. Les positions de codon incluses étaient les 1er + 2e + 3e + non codant. Toutes les positions contenant des lacunes et des données manquantes ont été éliminées. Il y avait un total de 804 positions dans l'ensemble de données finales. Des analyses évolutives ont été réalisées dans MEGA X [2].

CONCLUSION

N. gonorrhoeae est l'infection transmissible sexuellement pour laquelle une résistance aux antibiotiques est le plus souvent signalée. L'évolution de la résistance de la gonorrhée est complexe et repose sur des mécanismes efficaces. De plus, l'émergence et la propagation d'isolats résistants constituent une menace mondiale connue pour la santé publique. Il est important de surveiller les changements dans les caractéristiques et la prévalence des populations d'isolats résistants et leur propagation dans l'ensemble du pays afin d'orienter les recommandations en matière de traitement. En outre, les ministères responsables de la santé publique à l'échelle régionale, provinciale, territoriale et fédérale peuvent utiliser les données sur la surveillance de la sensibilité antibiotiques au Canada afin de déceler de nouvelles sources de résistance, d'établir les priorités de recherche, d'évaluer et d'affecter les services et les ressources en matière de prévention de la gonorrhée, d'orienter le plan de contrôle de la résistance de la gonorrhée et de s'assurer que les fournisseurs de soins de santé suivent les pratiques exemplaires en matière de diagnostic et de traitement.

Les cas signalés d'échec du traitement par le céfixime et la progression insidieuse de la CMI observée entre 2001 et 2011 pour le céfixime (de 0,016 mg/L à 0,125 mg/L) et la ceftriaxone (de 0,016 mg/L à 0,063 mg/L) ont mené à des changements dans le traitement de la gonorrhée. En 2012, les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement* ont publié une version révisée des recommandations concernant l'utilisation d'un traitement d'association de la gonorrhée par la ceftriaxone (250 mg, par voie intramusculaire) et l'azithromycine (1 g, par voie orale) comme schéma thérapeutique de première intention chez les hommes gbHARSAH et dans les cas d'infections pharyngées (Agence de al santé publique du Canada, 2016). Les États-Unis (CDC, 2012) et l'Europe (Bignell, 2013) ont également mis à jour leurs recommandations pour le traitement d'association par la ceftriaxone par voie intramusculaire et l'azithromycine par voie orale. Depuis les changements apportés aux recommandations concernant le traitement de la gonorrhée au Canada en 2012, la proportion d'isolats avec des CMI élevées aux céphalosporines a diminué. Appliquer les définitions de l'OMS (les CMI qui dénotent une sensibilité réduite sont ≥ 0,25 mg/L pour le céfixime et ≥ 0,125 mg/L pour la ceftriaxone), la sensibilité réduite au céfixime est passée de 2,2 % (68/3 036) en 2012 à 0,5 % (27/5 607) en 2018, mais a augmenté pour s'établir à 1,5 % (71/4 859) en 2019. La sensibilité réduite à la ceftriaxone a également diminué, passant de 5,5 % (168/3 036) en 2012 à 0,6 % (31/5 607) en 2018, puis elle a connu une légère hausse pour s'établir à 0,8 % (40/4 859) en 2019.

Bien que les systèmes de surveillance des autres pays diffèrent des nôtres, il existe des similitudes dans les tendances de la résistance aux antimicrobiens. Les États-Unis ont signalé une baisse de la sensibilité réduite au céfixime, qui est passée de 1,4 % en 2011 à 0,3 % en 2018. La sensibilité réduite à la ceftriaxone a également diminué, passant de 0,4 % en 2011 à 0,2 % en 2018 (CDC, 2017). Au Royaume-Uni, la prévalence des isolats présentant une sensibilité réduite au céfixime a chuté de 1,3 % en 2011 à 0,4 % en 2015, mais a augmenté depuis pour atteindre 2,2 % en 2018. La sensibilité réduite à la ceftriaxone est demeurée à 0 % entre 2011 et 2018 (Public Health England, 2017). Avec une valeur seuil de sensibilité réduite fixée à 0,06 mg/L, l'Australie a signalé, en 2017, une sensibilité réduite à la ceftriaxone de 1,1 %, une diminution par

rapport à 2013 (8,8 %) (Lahra, 2017). En 2017, seulement 0,04 % des isolats en Australie avaient des CMI à la ceftriaxone de ≥ 0,125 mg/L, mais deux isolats avaient une CMI de 0,5 mg/L (Lahra, 2017).

Le déclin de la sensibilité réduite aux céphalosporines est encourageant, cependant, en 2017, la surveillance systématique a permis de confirmer la première souche de *N. gonorrhoeae* résistante à la ceftriaxone (CMI = 1 mg/L) au Canada (Lefebvre, 2018). Cette souche a été identifiée chez une femme ne présentant aucun symptôme, mais dont le partenaire avait voyagé en Chine et en Thaïlande. La souche était résistante à la ceftriaxone, au céfixime, à la ciprofloxacine et à la tétracycline, mais elle était sensible à l'azithromycine. Le traitement d'association avec le céfixime et l'azithromycine s'est avéré efficace. Le séquençage du génome entier a révélé que la souche était génétiquement liée à la souche FC428 de *N. gonorrhoeae,* identifiée pour la première fois au Japon, et aujourd'hui dans d'autres pays (Lahra, 2018). En 2018, un deuxième isolat résistant à la ceftriaxone (CMI = 0,5 mg/L) a été détecté au Canada. Ce cas a été identifié en Alberta et était lié à un voyage en Asie du Sud-Est. Cet isolat était également résistant au céfixime (CMI = 2 mg/L), à la ciprofloxacine, à l'érythromycine, à la pénicilline et à la tétracycline, mais était sensible à l'azithromycine. Ce cas a initialement reçu un traitement d'association entre le ceftriaxone et l'azithromycine, mais l'infection est réapparue et a été traitée avec succès avec 240 mg de gentamicine par voie IM et une dose orale unique de 2 g d'azithromycine (Smyczek, 2019, Berenger, 2019). Les séquences types NG-MAST (ST-3435), NG STAR (233) et MLST (1903) étaient identiques à la souche FC428 et le séquençage du génome entier a montré une parenté génétique. En Ontario, deux autres isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à la ceftriaxone ont été identifiés chez des patients qui étaient des partenaires sexuels et qui avaient également des antécédents de voyage en Asie du Sud-Est. La mise en place de programmes de surveillance systématique de la sensibilité aux antimicrobiens permettra de s'assurer que ce type d'isolats est rapidement détecté, afin que des méthodes d'identification des contacts et des mesures d'intervention en santé publique soient prises pour limiter la propagation des isolats résistants.

La résistance à l'azithromycine demeure préoccupante. En 2019, 11,7 % de tous les isolats testés étaient résistants à l'azithromycine. Plus de 90 % de ces isolats présentent une résistance à d'autres antimicrobiens, notamment la ciprofloxacine, la tétracycline et la pénicilline. Au Canada, la résistance à l'azithromycine était plus élevée qu'aux États-Unis, où elle s'établissait à 4,6 % en 2018 (CDC, 2018). En 2020, les États-Unis ont formulé de nouvelles recommandations thérapeutiques, soit l'administration d'une dose de 500 mg de ceftriaxone par voie intramusculaire sans azithromycine pour le traitement de la gonorrhée non compliquée (St. Cyr, 2020). Le Royaume-Uni a signalé une augmentation de la résistance à l'azithromycine (CMI ≥ 1 mg/L), qui est passée de 1,0 % en 2014 à 9,7 % en 2018 (Public Health England, 2018), et a récemment formulé de nouvelles recommandations pour le traitement des infections gonococciques, à savoir l'administration de ceftriaxone en monothérapie à raison d'une dose unique de 1 g par voie intramusculaire, également sans azithromycine (Fifer, 2019). L'Australie a signalé une augmentation de la résistance à l'azithromycine, qui est passée de 2,1 % en 2013 à 9,3 % en 2017 (Lahra, 2017). Par conséquent, le traitement des infections gonococciques avec atteinte oropharyngée consiste à administrer 500 mg de ceftriaxone par voie intramusculaire en association avec 2 g d'azithromycine plutôt que la dose de 1 g qui était recommandée précédemment (Bourne, 2019).

En 2018, sept isolats présentant une résistance à l'azithromycine et une sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone (GC-UR) ont été identifiés (C.-B. n = 5, QC n = 2). Tous ces isolats étaient des isolats de ST-

5308. Les États-Unis et l'Australie n'ont pas détecté d'isolats présentant ce profil de sensibilité aux antimicrobiens (CDC, 2018, Lahra, 2017). Le Royaume-Uni, en revanche, a signalé trois GC-UR en 2018, tous liés à des voyages (Public Health England, 2018). En 2019, la proportion d'isolats ST-5308 a connu une hausse (QC n = 15, ON n = 13, MB n = 1, AB n = 1), mais ce type n'était pas résistant à l'azithromycine. La mutation responsable de la résistance des isolats en 2018 (C2611T dans l'ARNr 23S) n'était pas présente dans les souches de 2019.

L'amélioration de la surveillance, par l'intégration de données épidémiologiques et de laboratoire couplées, aidera à combler les lacunes du système actuel de surveillance passive sur le plan de la représentativité et de l'interprétation des données. Le Programme de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens a été mis en oeuvre en 2014 et vise à combler ces lacunes.

Il est essentiel d'exercer une surveillance et un suivi constants de la sensibilité aux antimicrobiens et des séquences types de *N. gonorrhoeae* pour avoir une idée plus juste de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens et, ainsi, en atténuer l'impact. Ces données de surveillance des infections gonococciques seront utilisées dans les versions futures des lignes directrices canadiennes en matière de traitement des ITS, afin de fournir de l'information sur le traitement le plus efficace de l'infection à *N. gonorrhoeae* et de réduire la prévalence et la propagation de la gonorrhée résistante.

ANNEXE A

Isolats de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2015 – 2019[a]

Provinces	Cultures de NG – 2015			Cultures de NG – 2016			Cultures de NG – 2017			Cultures de NG – 2018			Cultures de NG – 2019		
	Testés dans chaque province	Reçus au LNM[b]	% envoyés au LNM pour tests	Testés dans chaque province	Reçus au LNM[b]	% envoyés au LNM pour tests	Testés dans chaque province	Reçus au LNM[b]	% envoyés au LNM pour tests	Testés dans chaque province	Reçus au LNM[b]	% envoyés au LNM pour tests	Testés dans chaque province	Reçus au LNMb	% envoyés au LNM pour tests
Colombie-Britannique	602	387	64,3%	600	348	58,0%	478	292	61,1%	489	219	44,8%	909	926	100%
Alberta	793	513	64,7%	786	544	69,2%	895	762	85,1%	899	838	93,2%	497	255	51,3%
Saskatchewan	62	64	100%	86	85	99,0%	133	120	90,2%	132	134	100%	184	166	90,2%
Manitoba	48	44	91,7%	85	82	96,4%	134	130	97,0%	183	196	100%	24	30	100%
Ontario	1673	1076	64,3%	1 735	1 068	61,6%	2 108	1 305	61,9%	1 981	1 370	69,2%	1333	889	66,7%
Québec	986	528	53,5%	1 197	927	77,4%	1 486	1 486	100%	1 874	805	43,0%	1765	737	41,8%
Nouvelle-Écosse	13	15	100%	32	31	97,0%	29	29	100%	31	35	100%	120	127	100%
Autres[c]	13	11	84,6%	17	7	41,2%	27	19	70,7%	18	19	100%	27	28	100%
Total	**4 190**	**2 639**	**63,0%**	**4 538**	**3 092**	**68.1%**	**5 290**	**3 092**	**58.4%**	**5 607**	**3 616**	**64,5%**	**4 859**	**2 921**	**60,1%**

[a]Aucune culture de *Neisseria gonorrhoeae* n'a été signalée au LNM ni reçue du Nunavut et du Yukon entre 2015 to 2019
[b]Ne comprend pas les doublons ou les isolats qui ont été contaminés ou n'ont pas poussé au LNM.
[c]Autres comprend le Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve et les Territoires du Nord-Ouest

RÉFÉRENCES

Allen VG, Mitterni L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, Siebert H, Towns L, Melano RG, Lowe DE. 2013. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. JAMA 2013;309:163-170.

BM Berenger, W Demczuk, J Gratrix, K Pabbaraju, P Smyczek, I Martin. Genetic characterization of an international ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain causing treatment failure and enhanced culture-independent surveillance in Alberta, Canada, 2018. 2019 Emerg Inf Dis. 2019 Sep;25(9):1660-1667. doi: 10.3201/eid2509.190407. Epub 2019 Sep 17.

Bignell C, Unemo M. European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2013;24:85-92.

Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, Mapanje C, Kanyamula H, Banda B, Mhango C, Hoffman M, Kamwendo D, Hobbs M, Hosseinipour M, Martinson F, Cohen MS, Hoffman IF. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. Sex Transm Dis 2010;37:169-172

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61:590-594.

Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance, 2018. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available: https://www.cdc.gov/std/stats18/gonorrhea.htm

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.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-ninth Informational Supplement M100-S29. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, 2019.

Daly CC, Hoffman I, Hobbs M, Maida M, Zimba D, Davis R, Mughogho G, Cohen MS. Development of an antimicrobial susceptibility surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae* in Malawi: Comparison of methods. J Clin Micro 1997;35:2985-2988.

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.

Eyre D.W, Sanderson N.D, Lord E, Regisford-Reimmer N, Chau K, Barker L, Morgan M, Newnham R, Golparian D, Unemo M, Crook D.W, Peto T.E.A, Hughes G, Cole M.C, Fifer H, Edwards A, Andersson M.I. Gonorrhoea treatment failure caused by a Neisseria gonorrhoeae strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. Euro Surveill 2018;23(27): 1800323

Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D, Unemo M. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. N Eng J Med 2017;374;25:2504-2506.

Fifer H, Hughes G, Whiley D, Lahra M.M. Lessons learnt from ceftriaxione-resistant gonorrhoea in the UK and Australia. The Lancet 2020;20: 276-278.

Fifer H, Saunders J, Soni S, Tariq Sadiq S, Fitzgerald M. British Association for Sexaual Health and HIV National Guidelines for the Management of Infection with *Neisseria gonorrhoeae* (2019). https://www.bashhguidelines.org/media/1208/gc-2019.pdf

George C.R.R, Enriquez R.P, Gatus B.J, Whiley D.M, Lo Y-R, Ishikawa N, Wi T, Lahra M.M. Systematic review and survey of Neisseria gonorrhoeae ceftriaxone and azithromycin susceptibility data in the Asia Pacific, 2011 to 2016. 2019. Plos One 14(4):e0213312

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.

Hook EW 3rd, Kirkcaldy RD. A brief history of evolving diagnostics and therapy for gonorrhea: Lessons learned. Clin Infect Dis. 2018, 67(8):1294-99. https://doi.org/10.1093/cid/ciy271

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.

Jukes TH, Cantor CR. 1969. Evolution of protein molecules. In Munro HN, editor, Mammalian Protein Metabolism, pp. 21-132, Academic Press, New York.

Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolotionary Genetics Analysis across computing platforms. Mol Biol Evol 2018, 35:1547-9.

Lahra MM, Enriquez R, George CRR For the National Neisseria Network, Australia. Australian Gonococcal Surveillance Programme Annual Report, 2017. http://search.health.gov.au/s/search.html?collection=health&profile=health&query=Australian+gonococcal+surveillance+programme+annual+report%2C+2017.

Lahra MM, Martin I, Demczuk W, Jennison AV, Lee KI, Nakayama SI, Lefebvre B, Longtin J, Ward A, Mulvey MR, Wi T, Ohnishi M, Whiley D. Cooperative Recognition of Internationally Disseminated Ceftriaxone-Resistant Neisseria gonorrhoeae Strain. Emerg Infect Dis. 2018;24(4):735-40. doi: 10.3201/eid2404.171873.

Lefebvre B, Martin I, Demczuk W, Deshaies L, Michaud S, Labbé A-C, Beaudoin M-C, Longtin J. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated, Canada. Emer Inf Dis 2018, Feb;24(2):318-3. doi: 10.3201/eid2402.171756

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.

Newman L, Rowley J, Hoorn SV, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Gottlieb S, Kiarie J, Temmerman M. 2015. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS ONE. 10:30143304.

Pandori M, Barry PM, Wu A, Ren A,, Whittington WLH, Liska S, Klausner JD. Mosaic penicillin-binding protein 2 in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in 2008 in San Francisco, California. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4032-4034.

Public Health Agency of Canada. 2016. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines.html

Public Health Agency of Canada. 2018. Notifiable Diseases On-Line. http://diseases.canada.ca/notifiable/charts?c=yl

Public Health Agency of Canada. National Surveillance of Antimicrobial Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* Annual Summary 2018. 2020. http://publications.gc.ca/collections/collection_2021/aspc-phac/HP57-3-2018-eng.pdf

Public Health Agency of Canada. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System: Protecting and Empowering Canaadians to Improve Their Health. 2020. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/systeme-canadien-surveillance-resistance-antimicrobiens-2020-rapport-resume.html

Public Health Agency of Canada. Report in the Enhanced Surveillance of Antimicrobial-Resistant Gonorrhoea (ESAG): Results from 2015-2017. 2021 https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/2015-2017-report-enhanced-surveillance-antimicrobial-resistant-gonorrhea/esag-2015-2017-eng.pdf

Public Health England. Surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*; Key findings from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP). 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/651636/GRASP_Report_2017.pdf

St. Cyr S, Barbee L, Workowski KA, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1911–1916. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a6

Smyczek P, Chu A, Berenger B. Emerging international strain of multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae: Infection in a man with urethral discharge. CFP 2019;65:552-4. https://www.cfp.ca/content/65/8/552?rss=1

Tapsall J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhoea: some possible remedies. Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:619-628.

Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(7):821–34. doi: 10.1586/eri.09.63

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.

Unemo M, Fasth O, Fredlund H, Limnios A, Tapsall J. Phenotypic and genetic characterization of the 2008 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strain panel intended for global quality assurance and quality control of gonococcal antimicrobial resistance surveillance for public health purposes. J Antimicrob Chemother 2009;63:1142-1151.

Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. Euro Surveill 2010;15(47): pii=19721.

Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoeae verified by international recommendations. Sweden, July 2010. Euro Surveill 2011:16:pii=19792.

Unemo M, Golparian D, Potočnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro Surveill 2012;17(25):pii=20200.

Whittles L.K, White P.J, Paul J, Didelot X. Epidemiological Trends of Antibiotic Resistant Gonorrhoea in the United Kingdom. Antibiotics 2018;7(60)

Wi T, Lahra M.M, Ndowa F, Bala M, Dillon J-A.R, Ramon-Pardo P, Eremin S.R, Bolan G, Unemo M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. PLoS Med 2017;14(7): e1002344

World Health Organization (WHO). Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* – Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections. 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.14_eng.pdf. Accessed 6 May 2011.

World Health Organization (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. 2012. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/. Accessed 22 May 2012.

Yasuda M, Ito S, Hatazaki K, Deguchi T. Remarkable increase of Neisseria gonorrhoeae with deacreased susceptibility of azithromycin and increase in the failure of azithromycin therapy in male gonococcal urethritis in Sendai in 2015. J Infect Chemother 2016;22: 841-843