



Sensibilités aux antimicrobiens du *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2020

Robyn Thorington¹, Pamela Sawatzky¹, Brigitte Lefebvre², Mathew Diggle³, Linda Hoang⁴, Samir Patel⁵, Paul Van Caesseele⁶, Jessica Minion⁷, Richard Garceau⁸, Myrna Matheson⁹, David Haldane¹⁰, Genevieve Gravel¹¹, Michael R Mulvey¹, Irene Martin^{1*}

Résumé

Contexte : Le programme de surveillance antimicrobienne du gonocoque est un système de surveillance passive qui surveille la résistance du *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens au Canada depuis les années 1980. Cet article résume les données démographiques, les résistances antimicrobiennes et le NG-MAST (typage de *N. gonorrhoeae* par séquence multiantigène) pour les cultures recueillies en 2020.

Méthodes : Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Winnipeg a reçu des cultures de *N. gonorrhoeae* résistantes provenant de laboratoires de santé publique provinciaux et territoriaux. La dilution en gélose a été utilisée pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices de dix antimicrobiens pour toutes les cultures reçues au LNM, conformément aux directives du *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Le typage NG-MAST a également été déterminé pour chaque culture.

Résultats : Un total de 3 130 cas de *N. gonorrhoeae* a été mis en culture à l'échelle du Canada en 2020; une diminution de 36 % par rapport à 2019 (n = 4 859). Le niveau de réduction de la sensibilité à la céfixime a augmenté significativement entre 2016 et 2020 pour atteindre 2,8 % ($p = 0,0054$). La sensibilité à la ceftriaxone a diminué de manière significative entre 2016 (1,8 %) et 2020 pour atteindre 0,9 % ($p = 0,001$), et il n'y a pas eu de changement significatif avec l'azithromycine entre 2016 (7,2 %) et 2020 (6,1 %). La proportion de cultures présentant une concentration minimale inhibitrice d'azithromycine ≥ 1 g/L a augmenté de manière significative, passant de 11,6 % en 2016 à 15,3 % en 2020 ($p = 0,0017$). Le type NG-MAST le plus courant au Canada en 2020 était la séquence type (ST)-11461, tandis que le ST-12302 était le plus souvent associé à la résistance à l'azithromycine et le ST-16639 à la sensibilité réduite à la céphalosporine.

Conclusion : La résistance du *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens reste un problème de santé publique important et une surveillance continue est impérative pour suivre les tendances afin de s'assurer que les thérapies recommandées seront les plus efficaces.

Citation proposée : Thorington R, Sawatzky P, Lefebvre B, Diggle M, Hoang L, Patel S, Van Caesseele P, Minion J, Garceau R, Matheson M, Haldane D, Gravel G, Mulvey MR, Martin I. Sensibilités aux antimicrobiens du *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2020. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2022;48(11/12):629–37. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i1112a10f>

Mots-clés : gonorrhée, *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux antimicrobiens, sensibilité aux antimicrobiens, système de surveillance national, surveillance passive

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Direction générale du Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg, MB

² Laboratoire de santé publique du Québec, Ste-Anne-de-Bellevue, QC

³ Laboratoire provincial de santé publique de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁴ Laboratoire de référence et de microbiologie de la santé publique du Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver, BC

⁵ Laboratoire de Santé publique Ontario, Toronto, ON

⁶ Laboratoire provincial Cadham, Winnipeg, MB

⁷ Laboratoire provincial Roy Romanow, Regina, SK

⁸ Centre hospitalier universitaire Dr Georges L. Dumont, Moncton, NB

⁹ Gouvernement des Territoires du Nord-Ouest, Yellowknife, NT

¹⁰ Queen Elizabeth II Health Science Centre, Halifax, NS

¹¹ Division de la surveillance et de l'épidémiologie, Direction générale du Centre de lutte contre les maladies transmissibles et le contre des infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

*Correspondance :

irene.martin@phac-aspc.gc.ca



Introduction

Neisseria gonorrhoeae est l'agent causal de la gonorrhée, qui est la deuxième infection bactérienne transmise sexuellement la plus signalée au Canada. En 2019, 35 443 cas ont été signalés au Canada; plus du double du nombre de cas signalés en 2014 (1). De même, l'incidence des infections est passée de 45,9/100 000 à 94,3/100 000 au cours de cette période (2).

En raison de la capacité de *N. gonorrhoeae* à évoluer et à développer une résistance aux antimicrobiens utilisés pour traiter les infections, l'Organisation mondiale de la Santé a publié un plan d'action mondial pour contrôler la propagation et l'impact de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens (RAM) en 2012 et le Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens a conseillé la prudence en ce qui concerne la gonorrhée multirésistante en 2020 (3–5). Les isolats présentant une sensibilité réduite aux céphalosporines de troisième génération ou une résistance à l'azithromycine, qui font partie du schéma thérapeutique actuellement recommandé de la ceftriaxone (250 mg par voie intramusculaire plus 1 g d'azithromycine par voie orale), sont particulièrement préoccupants (6). Au Canada, deux cas de *N. gonorrhoeae* résistante aux céphalosporines ont été recensés entre 2017 et 2020 et plusieurs cas de résistance de haut niveau à l'azithromycine (1,7,8).

Depuis les années 1980, le programme de surveillance antimicrobienne des gonocoques fonctionne comme un programme national de surveillance passive. Les isolats soumis à ce programme font l'objet d'analyses de sensibilité aux antimicrobiens et sont caractérisés à l'aide du typage de *N. gonorrhoeae* par séquence multiantigène (NG-MAST). Le NG-MAST utilise des régions hautement variables des allèles du gène *porB* (porine PIB) et du gène *tbpB* (sous-unité B de la protéine de liaison à la transferrine) pour l'épidémiologie moléculaire de *N. gonorrhoeae*. Le NG-MAST est une méthode de typage moléculaire et peut être utilisé dans les enquêtes sur les épidémies et pour soutenir les enquêtes sur l'échec des traitements. Il indique également une association étroite entre un sous-ensemble de séquences types (ST) et la résistance aux antimicrobiens, notamment la résistance à l'azithromycine et le ST-12302 au Canada (9–11).

La gonorrhée se présente le plus souvent sous la forme d'une uréthrite chez l'homme et d'une cervicite chez la femme, bien que les femmes soient plus souvent asymptomatiques (12). Si les cas de gonorrhée ne sont pas traités, la bactérie peut passer dans le sang et dans d'autres sites stériles et provoquer des infections gonococciques disséminées. Bien que peu fréquents, les cas d'infections gonococciques disséminées peuvent avoir une morbidité sévère, provoquant arthrite, dermatite, polyarthralgie migratoire, ténosynovite et, dans de rares cas, endocardite (13,14).

La *N. gonorrhoeae* résistante aux antimicrobiens évolue continuellement et de nouvelles formes de résistance peuvent rapidement apparaître. Une surveillance continue de la sensibilité aux antimicrobiens et des types de séquence de *N. gonorrhoeae* est nécessaire pour déterminer les agrégats de cas, établir les directives de traitement et atténuer l'impact de la gonorrhée résistante. La pandémie de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), qui a été déclarée par l'Organisation mondiale de la Santé au début de 2020, a diminué la capacité d'analyse des laboratoires du Canada pour la culture de *N. gonorrhoeae*; le nombre d'isolats analysés par rapport aux années précédentes a grandement diminué. Cet article résume les tendances en matière de sensibilité aux antimicrobiens et de typage de séquence des cultures de *N. gonorrhoeae* au Canada pour la période 2016–2020.

Matériel et méthodes

Surveillance

La surveillance de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens au Canada consiste en un système de laboratoire passif volontaire dans le cadre duquel les partenaires provinciaux et territoriaux envoient des cultures de *N. gonorrhoeae* au Laboratoire national de microbiologie (LNM). Les isolats cultivés entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2020 provenaient de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, de l'Ontario, du Québec et de la Saskatchewan. En 2020, 3 130 isolats de *N. gonorrhoeae* ont été cultivés au Canada : 1 628 cultures viables qui étaient résistantes à au moins un antibiotique ont été soumises au LNM pour des analyses de sensibilité aux antimicrobiens et un typage moléculaire; 1 089 cultures ont été analysées par des laboratoires provinciaux et territoriaux et les résultats des analyses de sensibilité aux antimicrobiens ont été soumis au LNM. Les 413 autres cultures présumées sensibles qui ont été analysées par les laboratoires provinciaux et territoriaux en 2020 n'ont pas été soumises au LNM, mais ont été incluses dans le dénominateur final utilisé dans cet article. Le nombre total de cultures de chaque province ou territoire et le nombre de cultures présentant une résistance à au moins un antimicrobien sont indiqués dans le **tableau S1**. Le dénominateur principal utilisé dans cet article est 3 130, sauf indication contraire.

Analyse des isolats

Toutes les cultures de *N. gonorrhoeae* reçues par le LNM (n = 1 628) ont été analysées pour leur sensibilité aux antimicrobiens en utilisant la méthode de dilution en gélose afin de déterminer leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour dix antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, spectinomycine, ciprofloxacine, ceftriaxone, céfixime, azithromycine, ertapénem et gentamicine). L'interprétation des



résultats est faite conformément au *Clinical and Laboratory Standards Institute*, à l'exception de la ceftriaxone et du céfixime, pour lesquels on a utilisé les directives de l'Organisation mondiale de la Santé, et de l'érythromycine, de l'ertapénem et de la gentamicine, qui ont été basés sur des publications (4,15–19). La pénicilline, la tétracycline, l'érythromycine et l'azithromycine étaient toutes résistantes à une CMI ≥ 2 mg/L. La ciprofloxacine était résistante à une CMI de ≥ 1 mg/L, la gentamicine à une CMI de ≥ 32 mg/L et la spectinomycine à une CMI de ≥ 128 mg/L. La ceftriaxone a une sensibilité diminuée à une CMI $\geq 0,125$ mg/L, le céfixime a une sensibilité diminuée à une CMI $\geq 0,25$ mg/L, et l'ertapénem est non sensible à $\geq 0,063$ mg/L (**tableau S2**). Des analyses supplémentaires pour la présence de β -lactamase ont été effectués sur toutes les cultures reçues par le LNM et la détection par amplification en chaîne par polymérase du plasmide tetM a été effectuée lorsque les CMI de tétracycline étaient ≥ 16 mg/L. Les isolats ont été classés comme sensibles, résistants, multirésistants (MR; sensibilité réduite ou résistance à un traitement recommandé plus au moins deux autres antibiotiques) ou ultrarésistants (UR; sensibilité réduite/résistance à deux traitements actuellement recommandés plus résistance à au moins deux autres antibiotiques).

Les cultures ont également été analysées pour le génotypage moléculaire en utilisant NG-MAST (10). Le séquençage Sanger des deux brins a été assemblé à l'aide de SeqMan Pro 15 (DNASTar, Madison, Wisconsin, États-Unis). Les séquences ont été soumises à la [base de données PubMLST *Neisseria* spp.](#) pour déterminer les séquences types. En raison du démantèlement de l'ancien site web NG-MAST (<http://www.ng-mast.net>), qui a entraîné la suppression de plusieurs milliers de séquences types précédemment déterminés, certaines séquences types de cet article contiennent des profils alléliques actualisés des années précédentes.

Analyse des données

Les informations démographiques soumises avec les isolats de *N. gonorrhoeae* comprenaient l'âge, le sexe, le site d'isolement, la province et la date de prélèvement. Les isolats multiples prélevés chez le même patient en l'espace de quatre semaines et présentant le même type de séquences NG-MAST ont été considérés comme des doublons. La détermination de l'isolat à considérer comme un doublon était basée sur une hiérarchie des sites d'isolement, les isolats prélevés sur un site stérile étant prioritaires pour l'inclusion (et marqués comme des infections gonococciques disséminées), un isolat de la gorge étant la deuxième priorité, suivi du rectum, puis du tractus uro-génital. Pour chaque chiffre, le dénominateur utilisé est inclus dans la ou les notes de bas de page. Les tendances de la RAM pour l'azithromycine, le céfixime et la ceftriaxone ont été analysées tant au niveau provincial ou territorial qu'au niveau national, tandis que la corrélation des séquences types NG-MAST les plus courantes avec la RAM est également examinée. La signification statistique des tendances a été évaluée à l'aide du test de

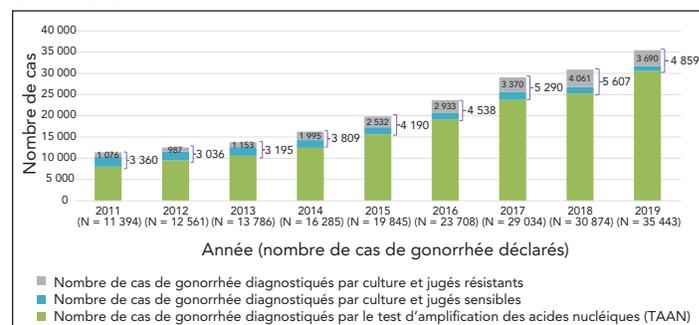
tendance de Cochran Armitage, une valeur p de $< 0,05$ étant considérée comme significative.

Résultats

Isolats analysés, données démographiques et sites d'isolement

Sur les 3 130 isolats provenant de tout le Canada en 2020, 70,1 % présentaient une résistance à au moins un antimicrobien (**tableau S1**). Au Canada, plus de 80 % des cas de gonorrhée ont été diagnostiqués à l'aide de tests d'amplification des acides nucléiques (**figure 1**), tandis que les ~ 20 % restants ont été mis en culture (20). La technologie permettant de prédire la sensibilité aux antimicrobiens à partir d'un test d'amplification des acides nucléiques est complexe et est actuellement proposée comme test élaboré par certains laboratoires de recherche et de référence, mais l'étalon de référence actuel nécessite une culture.

Figure 1 : Cas de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2011 à 2019^a



^a Seulement 15 à 20 % de tous les cas de gonorrhée ont été diagnostiqués par culture au Canada, le reste a été détecté à l'aide de la technologie du test d'amplification des acides nucléiques. Le nombre de cas signalés pour 2020 n'avait pas encore été déterminé au moment de la publication.

En 2020, parmi les cultures envoyées au LNM ($n = 2 679$), 70,2 % ($n = 1 880/2 679$) provenaient de personnes âgées de 21 à 40 ans, 21,9 % ($n = 586/2 679$) de personnes âgées de 41 ans et plus et 7,9 % ($n = 213/2 679$) de personnes âgées de moins de 21 ans. La majorité des isolats (82,9 %; $n = 2 220/2 679$), provenaient d'hommes, 16,6 % ($n = 446/2 679$) de femmes et 0,5 % ($n = 13/2 679$) de patients de sexe différent ou de patients dont le sexe n'était pas indiqué. Le site d'isolement le plus fréquent chez les hommes est le pénis/l'urètre (60,9 %, $n = 1 352/2 220$), tandis que chez les femmes, c'est la gorge (32,1 %, $n = 143/446$). Pour plus de détails sur l'âge des patients et les sites d'isolement, voir le **tableau S3**.

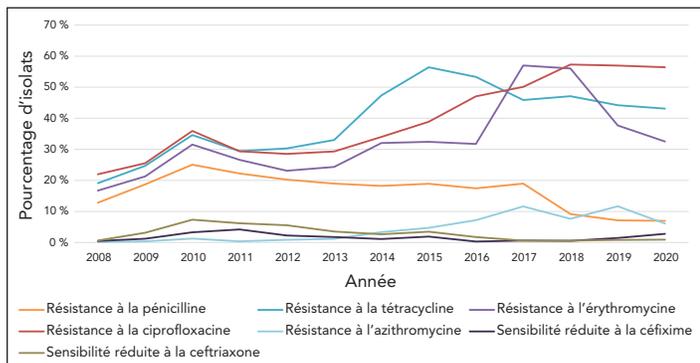
Tendances de la résistance aux antimicrobiens non inclus dans les directives de traitement recommandées pour 2016 à 2020

Les tendances nationales de la sensibilité des gonocoques aux antimicrobiens pour la période de 2008 à 2020 indiquent que



parmi les antimicrobiens qui ne font pas actuellement partie des schémas thérapeutiques recommandés, la ciprofloxacine est le seul à avoir connu une augmentation continue du niveau de résistance au cours des dernières années, passant de 22,0 % en 2008 à 56,5 % en 2020. La résistance à la pénicilline a atteint un pic en 2010, à 25,1 %, mais est tombée à 7,0 % en 2020. La résistance à la tétracycline a diminué de 56,4 % en 2015 à 43,1 % en 2020. La résistance à l'érythromycine est passée d'un pic de 57,0 % en 2017 à 32,5 % en 2020 (figure 2).

Figure 2 : Pourcentage de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens analysée au Canada, 2008 à 2020^{a,b}



^a Les pourcentages sont basés sur le nombre total d'isolats analysés au niveau national : 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 = 4 859; 2020 = 3 130

^b En raison du fait que certaines provinces n'ont pas analysé les sept antimicrobiens en 2017, 2018 et 2019, les dénominateurs de la pénicilline étaient de 3 267, 3 883, 3 822 et 2 409, respectivement; les dénominateurs de l'érythromycine étaient de 2 879, 3 418, 3 446 et 2 025, respectivement; et le dénominateur de la tétracycline en 2020 était de 2 409

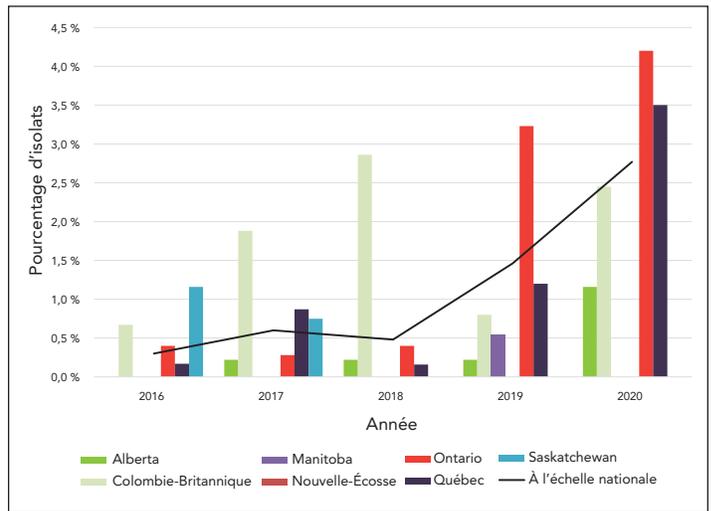
Résistance de la céfixime aux antimicrobiens au Canada, 2016 à 2020

La sensibilité réduite à la céfixime (SRCe, CMI $\geq 0,25$ mg/L) a connu une augmentation significative ($p = 0,0054$), passant de 0,30 % en 2016 à 2,8 % en 2020, soit presque le double par rapport à 1,5 % en 2019 (figure 3). La proportion de souches présentant des CMI plus élevées ($\geq 0,25$ mg/L) a également augmenté de manière significative au cours de cette période ($p = 0,0054$), voir le tableau S4 pour la ventilation complète de la proportion de CMI. Les souches MR avec SRCe augmentent également de manière significative ($p < 0,0001$) (figure S1).

Résistance de la ceftriaxone aux antimicrobiens au Canada, 2016 à 2020

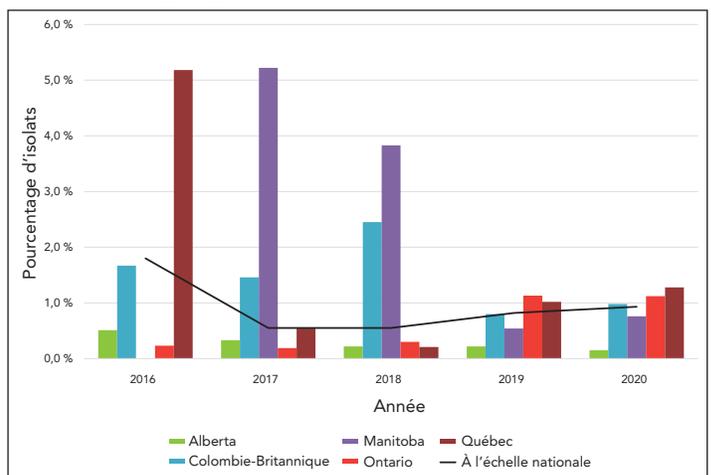
La sensibilité réduite à la ceftriaxone (SRCx, CMI $\geq 0,125$ mg/L) a diminué de manière significative, passant de 1,8 % en 2016 à 0,9 % en 2020 ($p = 0,001$) (figure 4). La proportion d'isolats MR avec SRCx a également diminué de manière significative ($p < 0,0001$), passant de 18,2 % en 2016 à 4,6 % en 2020. La proportion d'isolats MR présentant à la fois un SRCe et un SRCx a augmenté de manière significative ($p < 0,0001$) (figure S1), passant de 1,2 % en 2016 à 10,0 % en 2020.

Figure 3 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la céfixime, par province, 2016 à 2020^{a,b}



^a Les provinces incluses dans cette figure sont uniquement celles qui ont soumis au Laboratoire national de microbiologie au moins une culture présentant une sensibilité réduite au céfixime
^b Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures analysées dans chaque province (données du tableau S1)

Figure 4 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone, par province, 2016 à 2020^{a,b}



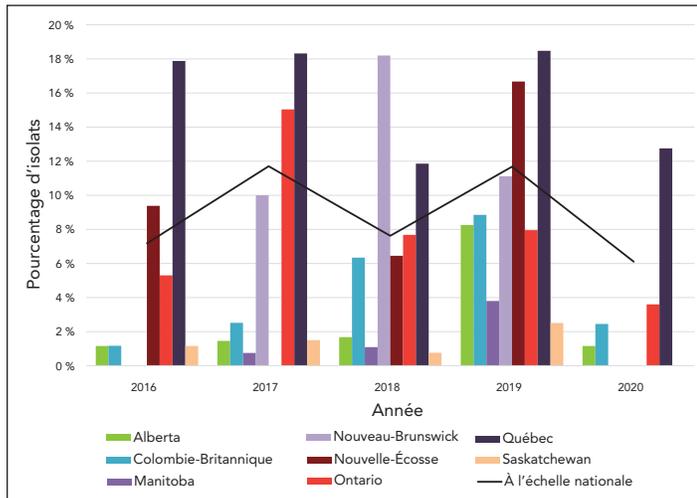
^a Les provinces incluses dans cette figure sont uniquement celles qui ont soumis au Laboratoire national de microbiologie au moins une culture présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone
^b Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures analysées dans chaque province (tableau S1)

Résistance de l'azithromycine aux antimicrobiens au Canada, 2016 à 2020

La résistance à l'azithromycine (RAzi) n'a pas changé de manière significative entre 2016 et 2020 pour les cultures qui avaient une CMI ≥ 2 mg/L, comme le montre la figure 5. Pour les cultures qui présentaient une CMI ≥ 1 mg/L, on observe une augmentation significative ($p = 0,0017$) de 11,6 % en 2016 à 15,3 % en 2020 (figure 6).

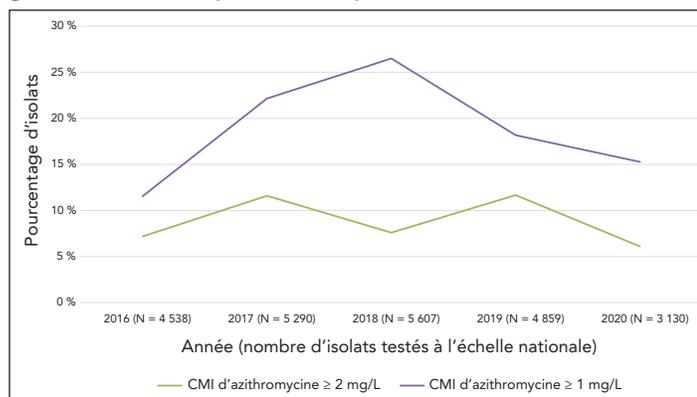


Figure 5 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes à l'azithromycine, par province, 2016 à 2020^{a,b}



^a Les provinces incluses dans cette figure sont uniquement celles qui ont soumis au Laboratoire national de microbiologie au moins une culture résistante à l'azithromycine
^b Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures analysées dans chaque province (tableau S1). Terre-Neuve-et-Labrador a reçu un isolat résistant à l'azithromycine en 2019

Figure 6 : Tendances du pourcentage de concentrations minimales inhibitrices de l'azithromycine pour *Neisseria gonorrhoeae* au point de rupture de la sensibilité^a



Abréviation : CMI, concentrations minimales inhibitrices

^a Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures analysées dans chaque province (tableau S1). Cas d'infections gonococciques disséminées au Canada, 2016 à 2020

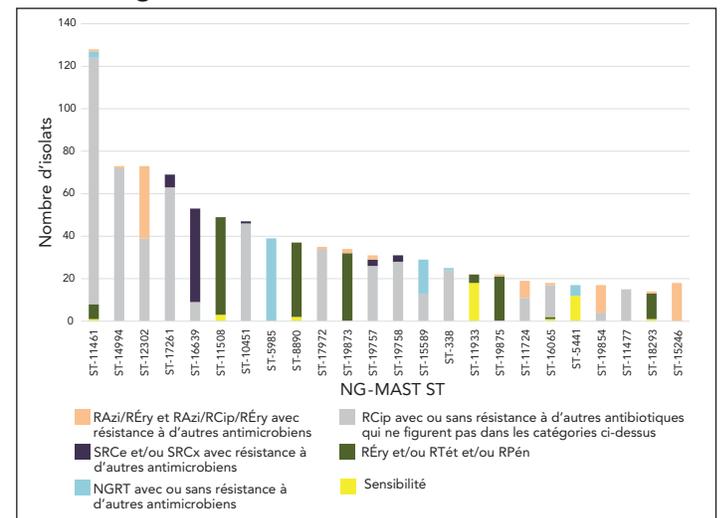
Le nombre de cultures MR qui étaient RAzi a augmenté de manière significative, passant de 78,3 % en 2016 à 97,0 % en 2020 ($p < 0,0001$) (figure S1). Entre 2016 et 2020, on observe une diminution significative du nombre de cultures MR ($p = 0,0117$), qui passe de 8,9 % à 6,3 % (figure S2). Il n'y a pas eu de changement significatif dans le nombre de cultures UR entre 2016 ($n = 1$) et 2020 ($n = 2$) (figure S3). Le tableau S5 présente une liste complète de tous les cas d'UR découverts au Canada.

Au Canada, au cours des cinq dernières années, il y a eu une augmentation significative ($< 0,0001$) des cas d'infections gonococciques disséminées, passant de 0,03 % ($n = 6/23 708$) en 2016 à 0,20 % ($n = 71/35 443$) en 2020.

Tendances des séquences types NG-MAST au Canada, 2016 à 2020

Au total, 1 590 cultures ont été typées avec succès pour NG-MAST en 2020. La séquence type NG-MAST la plus fréquemment détectée au Canada était la ST-11461 ($n = 128$), suivie de la ST-14994 ($n = 73$) et de la ST-12302 ($n = 73$). Comme le montre la figure 7, ST-12302, ST-11724, ST-19854 et ST-15246 ont toutes des proportions élevées de cultures qui sont des RAzi. La ST-16639 a une proportion élevée de cultures avec soit, SRCe, soit SRCx. Le nombre d'isolats de chaque ST provenant de chaque province et territoire est présenté dans la figure S4, tandis que la figure S5 montre les tendances de certaines ST communes au fil du temps. Il convient de noter la forte diminution du nombre de ST-12302 et de ST-14994 en 2020 (figure S5).

Figure 7 : Distribution de la caractérisation de la résistance dans les séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2020, $n = 1 590^a$



Abréviations : NG-MAST, typage de *N. gonorrhoeae* par séquence multiantigène; NGRT, *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline; RAzi, résistance à l'azithromycine; RCip, résistance à la ciprofloxacine; RÉry, résistance à l'érythromycine; RPén, résistance à la pénicilline; RTét, résistance à la tétracycline; SRCe, sensibilité réduite à la cefixime; SRCx, sensibilité réduite à la ceftriaxone; ST, séquence type

^a Ne comprend pas les neuf isolats qui n'étaient pas typables. Ce graphique représente 915 isolats. Ce graphique représente 915 isolats. Les 674 isolats restants sont dispersés dans 279 séquences types contenant chacun de 1 à 14 isolats

Discussion

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'épidémie du coronavirus, le SRAS-CoV-2, pandémie mondiale (21,22). Cette urgence mondiale a eu un effet en cascade sur tous les aspects de la santé publique et de la surveillance des maladies infectieuses. Du point de vue des laboratoires, en raison de la nouvelle répartition du personnel de laboratoire en réponse à la pandémie de SRAS-CoV-2, le nombre de tests de dépistage des ITS a chuté de façon spectaculaire dans tout le Canada, et plusieurs régions ont suspendu entièrement leurs tests de dépistage des ITS à certains moments tout au



long de 2020 (22,23). Cette nouvelle répartition du travail a entraîné une diminution de 36 % du nombre total de cultures de *N. gonorrhoeae* recueillies dans les laboratoires de santé publique du Canada entre 2019 et 2020; de 4 859 cultures en 2019 à 3 130 en 2020 (tableau S1). Bien que le nombre de cas de gonorrhée déclarés au Canada en 2020 n'ait pas encore été communiqué, de nombreux pays ont présenté des estimations concernant 1) l'impact sur la surveillance de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens, 2) le respect des directives de traitement recommandées et 3) la sous-déclaration des cas d'ITS en 2020 en raison du confinement et de la réaffectation du personnel de laboratoire (24–26). Le plein effet de la pandémie de SRAS-CoV-2 sur la surveillance de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens ne sera pas bien connu avant plusieurs années (27).

La sensibilité réduite au céfixime était en baisse au Canada et en Europe depuis le début des années 2010 (28–30). Alors que les données plus récentes de l'Europe n'ont pas encore été publiées, le Canada a connu une augmentation rapide et significative du niveau d'isolats gonococciques avec le SRCe depuis 2018 (figure 3). Les causes de cette augmentation ne sont pas claires, bien qu'il y ait eu une augmentation des ST-16639, et la majorité de ces cultures ont une CMI de céfixime $\geq 0,25$ mg/L. Cette ST a été détectée pour la première fois au Canada en 2019 ($n = 38$) et a augmenté en 2020 ($n = 53$). Cette tendance dans les isolats ST-16639 devrait être suivie de près à l'avenir afin d'orienter les actions de santé publique.

Un autre facteur qui pourrait contribuer à cette augmentation du SRCe est une possible augmentation de l'utilisation de la thérapie orale, plus précisément l'utilisation de la thérapie combinée de 800 mg de céfixime plus 1 g d'azithromycine pendant les différentes périodes de confinement qui ont eu lieu au Canada en 2020. La céfixime étant un médicament oral (par opposition à l'injection intramusculaire requise pour la ceftriaxone), il est plus simple de l'administrer aux patients pendant les périodes où les services de santé sont limités et les rendez-vous de télésanté.

Le niveau national de RAzi au Canada n'a pas différé de manière significative entre 2017 et 2020, bien qu'il y ait eu une certaine variabilité d'une année à l'autre. Une partie de cette variabilité annuelle est due à la variabilité géographique du RAzi, certaines régions ayant maintenant mis à jour leurs protocoles de traitement en réponse à ces données (31). Les effets de ces recommandations de traitement actualisées sur les taux de RAzi dans ces régions seront déterminés par une surveillance continue. Une grande partie de l'augmentation des niveaux de RAzi entre 2013 et 2018 a été causée par le ST-12302, qui est fortement associé à la résistance de faible niveau à l'azithromycine (11). Depuis 2017, le nombre de cultures ST-12302 envoyées au LNM n'a cessé de diminuer, ce qui pourrait être un facteur dans le plafonnement du RAzi.

Alors que le pourcentage de cultures présentant des CMI d'azithromycine égales ou supérieures au point de rupture de 2 mg/L est resté stable depuis 2017, le nombre de cultures de *N. gonorrhoeae* présentant une CMI de 1 mg/L a augmenté de manière significative au cours de cette période (figure 6). La cause de ce changement n'est pas claire, bien que dans les données de séquençage du génome entier du LNM, lorsqu'on examine les polymorphismes mononucléotidiques qui sont associés à RAzi, de nombreuses souches contiennent le promoteur du virus de la mosaïque *mtrR*, qui est associé à une sensibilité réduite à l'azithromycine chez *N. gonorrhoeae* (32). Bien qu'il y ait potentiellement un changement continu de la CMI de l'azithromycine au Canada, en raison de la prééminence du promoteur mosaïque *mtrR*, d'autres pays, plus particulièrement l'Australie, ont fixé leur point de rupture pour l'azithromycine à 1 mg/L, qui est également la valeur seuil épidémiologique de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (33,34). Bien que le Canada n'ait pas connu une augmentation des échecs de traitement signalés pour la gonorrhée, en raison de la bithérapie qui est la méthode de traitement recommandée, cette augmentation du CMI de 1 mg/L pour l'azithromycine est préoccupante et doit être surveillée.

Depuis 2016, on constate une augmentation du nombre de cas d'infections gonococciques disséminées à l'échelle nationale. Bien que cette augmentation soit inégale au Canada, il convient de mettre davantage l'accent sur la détection, l'investigation et la culture de ces cas. Ce qui différencie une infection à *N. gonorrhoeae* non compliquée d'une infection qui se transforme en infection gonococcique disséminée n'est toujours pas clair, bien qu'il existe des preuves que cela soit lié à certains facteurs de virulence de *N. gonorrhoeae*, en particulier les structures de la protéine *porB* de type « A », en raison de son rôle dans l'interaction du système du complément (35). Ainsi, *N. gonorrhoeae* peut se propager à des sites stériles dans tout le corps, ce qui peut entraîner une morbidité bien plus importante. Les provinces et territoires du Canada devraient envisager de surveiller et de suivre de plus près ces cas graves.

Limites

Une limite importante à prendre en compte lors de l'interprétation des données présentées dans cet article est que la soumission d'isolats est volontaire et n'est pas standardisée à l'échelle du pays; par conséquent, l'interprétation globale des résultats est difficile en raison des limites liées aux isolats disponibles pour les tests. Il se peut que seul un sous-ensemble d'isolats de laboratoire de chaque province ait été soumis à des analyses; par conséquent, cet article ne reflète pas l'incidence ou les taux réels de résistance aux antimicrobiens au Canada.

En raison de la pandémie de SRAS-CoV-2 et de la réaffectation des ressources de laboratoire qui a suivi, le nombre de cultures de *N. gonorrhoeae* cultivées au Canada et soumises au LNM a diminué. Il se peut que certaines tendances aient été sur ou sous-déclarées en raison des différences de capacités de



surveillance dans chaque province et territoire tout au long de la pandémie.

Conclusion

Bien que le nombre d'isolats recueillis ait diminué en 2020 par rapport aux années précédentes, la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens demeure un important problème de santé publique. Au cours des cinq dernières années, on a constaté une augmentation significative de la proportion de cultures présentant une sensibilité réduite au céfixime, une augmentation significative du nombre de cas d'infections gonococciques disséminées dans tout le pays et un changement dans la ST NG-MAST la plus répandue. Aucun changement significatif n'a été observé chez les antimicrobiens. La surveillance continue de la résistance de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens au Canada est impérative pour suivre ces tendances, ainsi que pour détecter les éclosions clonales, pour déterminer les types nouveaux ou émergents de résistance aux antimicrobiens et pour contribuer à garantir que les lignes directrices nationales en matière de traitement continueront de recommander des régimes de traitement efficaces. L'amélioration de la surveillance pour l'intégration de données épidémiologiques et de laboratoire liées entre elles permettrait de remédier aux limites de représentativité et d'interprétation des données dans le système actuel de surveillance passive. La surveillance renforcée de la gonorrhée résistante aux antimicrobiens a été lancée en 2014 et a été mise en œuvre pour combler cette lacune.

Déclaration des auteurs

R. T. — Analyse formelle, validation, investigation, conservation des données, visualisation, rédaction de la version originale, révision et édition de la version définitive
 P. S. — Analyse formelle, validation, investigation, conservation des données, visualisation
 B. L. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 M. D. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 L. H. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 S. P. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 P. V. C. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 J. M. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 R. G. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 M. M. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 D. H. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
 G. G. — Rédaction–révision et édition
 M. R. M. — Méthodologie, rédaction–révision et édition
 I. M. — Conceptualisation, validation, méthodologie, supervision, administration du projet, rédaction–révision et édition

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Nous remercions G. Liu, N Nordal-Budinsky et N. Barairo de l'unité de streptocoque et des maladies sexuellement transmissibles du LNM pour leur aide en laboratoire, et L. Lourenço, C. Lybeck et K. Stairs de la section de l'ITS et de l'hépatite du Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections de la Direction générale pour leur soutien épidémiologique. Nous remercions le personnel des laboratoires provinciaux et de santé publique du Canada pour leur participation à ce programme national de surveillance en laboratoire, en particulier pendant la pandémie de SRAS-CoV-2.

Financement

Ce projet a financé à l'interne par l'Agence de la santé publique du Canada.

Matériel supplémentaire

Ces documents sont accessibles dans le dossier du [matériel supplémentaire](#).

Tableau S1 : Résumé des cultures de *Neisseria gonorrhoeae*, des résultats des tests de résistance aux antimicrobiens soumis et des données de laboratoire reçues par les laboratoires nationaux de microbiologie des provinces et territoires participants, 2016 à 2020

Tableau S2 : Gammes d'analyses des antimicrobiens par la méthode de dilution en gélose pour *Neisseria gonorrhoeae* et interprétations de la concentration minimale inhibitrice

Tableau S3 : Âge du patient et site d'isolement des cultures de *Neisseria gonorrhoeae* analysées au Laboratoire national de microbiologie, 2020 (n = 2 679)

Tableau S4 : Sensibilités au céfixime des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* analysés par le Laboratoire national de microbiologie, 2016 à 2020

Figure S1 : Pourcentage de cultures de gonocoques multirésistants au Canada entre 2016 et 2020, ventilé selon qu'elles sont résistantes à l'azithromycine ou qu'elles présentent une sensibilité réduite au céfixime ou à la ceftriaxone

Figure S2 : Tendances de *Neisseria gonorrhoeae* multirésistant au Canada de 2016 à 2020

Figure S3 : Tendances des *Neisseria gonorrhoeae* ultrarésistants au Canada de 2016 à 2020

Table S5 : Toutes les souches de *Neisseria gonorrhoeae* ultrarésistantes isolées au Canada (N = 29)

Figure S4 : Distribution provinciale des séquences types NG-MAST de *Neisseria gonorrhoeae*, 2020 (N = 1 590)

Figure S5 : Tendances des séquences types NG-MAST prévalentes des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* analysés par le Laboratoire national de microbiologie, 2016 à 2020



Références

1. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* : Rapport sommaire annuel de 2018. Ottawa, ON : ASPC; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/surveillance-nationale-sensibilite-antimicrobiens-neisseria-gonorrhoeae-rapport-sommaire-annuel-2018.html>
2. Agence de la santé publique du Canada. Nombre de cas signalés par groupe d'âge au Canada- maladies à déclaration obligatoire en direct. Ottawa, ON : ASPC; (modifié 2021-07-20). <https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/graphiques>
3. Hook EW 3rd, Kirkcaldy RD. A Brief History of Evolving Diagnostics and Therapy for Gonorrhea: lessons Learned. *Clin Infect Dis* 2018;67(8):1294–9. [DOI PubMed](#)
4. World Health Organization. Global Action Plan to Control the Spread and Impact of Antimicrobial Resistance in *Neisseria Gonorrhoeae*. Geneva, CH: WHO; 2012. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44863>
5. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens - Mise à jour 2020. Ottawa, ON : ASPC; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/systeme-canadien-surveillance-resistance-antimicrobiens-2020-rapport-resume.html>
6. Agence de la santé publique du Canada. Guide sur la gonorrhée: Informations importantes et ressources. Ottawa, ON : ASPC; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/gonorhee.html#a1.4>
7. Lefebvre B, Martin I, Demczuk W, Deshaies L, Michaud S, Labbé AC, Beaudoin MC, Longtin J. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017. *Emerg Infect Dis* 2018;24(2):381–3. [DOI PubMed](#)
8. Berenger BM, Demczuk W, Gratrix J, Pabbaraju K, Smyczek P, Martin I. Genetic Characterization and Enhanced Surveillance of Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain, Alberta, Canada, 2018. *Emerg Infect Dis* 2019;25(9):1660–7. [DOI PubMed](#)
9. Mlynarczyk-Bonikowska B, Malejczyk M, Majewski S, Unemo M. Antibiotic resistance and NG-MAST types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Poland compared to the world. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(6):546–551. [DOI PubMed](#)
10. Martin IM, 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(8):1497–505. [DOI PubMed](#)
11. Sawatzky P, Demczuk W, Lefebvre B, Allen V, Diggle M, Hoang L, Van Caesele P, Haldane D, Minion J, Mulvey MR, Martin I. Increasing Azithromycin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Due to NG-MAST 12302 Clonal Spread in Canada, 2015 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(3):e0168821. [DOI PubMed](#)
12. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):79. [DOI PubMed](#)
13. Boodman C, MacKenzie L, Navarro C, Alexander DC, Wuerz T. Gonococcal Endocarditis in a 54-Year-Old Man with Acute Arthritis. *CMAJ* 2022;193(50):E1918–20. [DOI PubMed](#)
14. Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Disseminated gonococcal infection in Japan: a case report and literature review. *Intern Med* 2011;50(18):2039–43. [DOI PubMed](#)
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, 2019.
16. 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(4):270–2. [DOI PubMed](#)
17. 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(6):1142–51. [DOI PubMed](#)
18. Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, Mapanje C, Kanyamula H, Banda B, Mhango C, Hoffman M, Kamwendo D, Hobbs M, Hosseinipour MC, Martinson F, Cohen MS, Hoffman IF. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. *Sex Transm Dis* 2010;37(3):169–72. [DOI PubMed](#)



19. 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 Microbiol* 1997;35(11):2985–8. DOI PubMed
20. Agence de la santé publique du Canada Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* Rapport sommaire annuel de 2019. Ottawa, ON : ASPC; 2019. https://publications.gc.ca/collections/collection_2022/aspc-phac/HP57-3-2019-fra.pdf
21. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157–60. DOI PubMed
22. Agence de la santé publique du Canada. Enquête concernant l'incidence de la COVID-19 sur la prestation des services de prévention, de dépistage ou de traitement des ITSS, y compris des services de réduction des méfaits, au Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/enquete-incidence-covid-19-prestation-services-prevention-depistage-traitement-itss.html>
23. Chandler F. Testing for Certain STIs Resumes in Halifax after Pandemic Forced Suspension. CBC News. February 4, 2022. <https://www.cbc.ca/news/canada/nova-scotia/sti-testing-resumes-in-halifax-1.6338557>
24. Pinto CN, Niles JK, Kaufman HW, Marlowe EM, Alagia DP, Chi G, Van Der Pol B. Impact of the COVID-19 Pandemic on Chlamydia and Gonorrhea Screening in the U.S. *Am J Prev Med* 2021;61(3):386–93. DOI PubMed
25. Mitchell HD, Vilaplana TG, Mandal S, Ratna N, Glancy M, Shah A, Simmons R, Penman C, Kirsebom F, Costella A, Brown AE, Mohammed H, Delpuch V, Sinka K, Hughes G; UK Health Security Agency National STI, HIV and Viral Hepatitis Surveillance Group2. Effects of COVID-19 Pandemic Response on Service Provision for Sexually Transmitted Infections, HIV, and Viral Hepatitis, England. *Emerg Infect Dis* 2022;28(3):739–42. DOI PubMed
26. Gilbert M, Chang HJ, Ablona A, Salway T, Ogilvie GS, Wong J, Haag D, Pedersen HN, Bannar-Martin S, Campeau L, Ford G, Worthington C, Grace D, Grennan T. Accessing needed sexual health services during the COVID-19 pandemic in British Columbia, Canada: a survey of sexual health service clients. *Sex Transm Infect* 2022;98(5):360–5. DOI PubMed
27. Jenness SM, Le Guillou A, Chandra C, Mann LM, Sanchez T, Westreich D, Marcus JL. Projected HIV and Bacterial Sexually Transmitted Infection Incidence Following COVID-19-Related Sexual Distancing and Clinical Service Interruption. *J Infect Dis* 2021;223(6):1019–28. DOI PubMed
28. Martin I, Sawatzky P, Liu G, Allen V, Lefebvre B, Hoang L, Drews S, Horsman G, Wylie J, Haldane D, Garceau R, Ratnam S, Wong T, Archibald C, Mulvey MR. Decline in Decreased Cephalosporin Susceptibility and Increase in Azithromycin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2016;22(1):65–7. DOI PubMed
29. Banhart S, Jansen K, Buder S, Tamminga T, Calvignac-Spencer S, Pilz T, Martini A, Dudareva S, Nikisins S, Dehmel K, Zuelsdorf G, Guhl E, Graeber I, Kohl PK, Unemo M, Bremer V, Heuer D; GORENET study group. Molecular epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates identifies a novel association between genogroup G10557 (G7072) and decreased susceptibility to cefixime, Germany, 2014 to 2017. *Euro Surveill* 2020;25(41):1–10. DOI PubMed
30. Salmerón P, Viñado B, El Ouazzani R, Hernández M, Barbera MJ, Albery M, Jané M, Larrosa N, Pumarola T, Hoyos-Mallecot Y, Serra-Pladevall J. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Barcelona during a five-year period, 2013 to 2017. *Euro Surveill* 2020;25(42):1–9. DOI PubMed
31. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Mise à jour du Protocole national pour le traitement d'une infection à *Chlamydia trachomatis* ou à *Neisseria gonorrhoeae* chez une personne asymptomatique Rapport en soutien au protocole. Québec, QC : INESSS; 2020. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Chlam-Gono/INESSS_PMN_Chlamydia_Rapport_VF.pdf
32. Rouquette-Loughlin CE, Reimche JL, Balthazar JT, Dhulipala V, Gernert KM, Kersh EN, Pham CD, Pettus K, Abrams AJ, Trees DL, St Cyr S, Shafer WM. Mechanistic Basis for Decreased Antimicrobial Susceptibility in a Clinical Isolate of *Neisseria gonorrhoeae* Possessing a Mosaic-Like mtr Efflux Pump Locus. *MBio* 2018;9(6):e00281-18. DOI PubMed
33. Lahra MM, Hogan TR, Shoushtari M, Armstrong BH. Australian Gonococcal Surveillance Programme Annual Report, 2020. *Commun Dis Intell (2018)* 2021;45. DOI PubMed
34. European Committee on Antimicrobial Suseptibility Testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Växjö (Sweden); EUCAST: 2022. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
35. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(4):853–61. DOI PubMed