Sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2022

Pamela Sawatzky[1], Robyn Thorington[1]*, Norman Barairo[1], Brigitte Lefebvre[2], Mathew Diggle[3], Linda Hoang[4], Samir Patel[5], Paul Van Caessele[6], Jessica Minion[7], Guillaume Desnoyers[8], David Haldane[9], Xiaofeng Ding[10], Lillian Lourenco[11], Genevieve Gravel[11], Irene Martin[1]

Résumé

Contexte : Au Canada, la gonorrhée est la deuxième infection bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue. Le Programme de surveillance de la résistance aux antimicrobiens du gonocoque (PSAG–Canada), un système de surveillance passive qui surveille la résistance aux antimicrobiens chez *Neisseria gonorrhoeae* au Canada depuis 1985, est la source de ce résumé des données démographiques, de la résistance aux antimicrobiens et du typage des séquences multiantigènes de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST) des isolats gonococciques collectés au Canada en 2022.

Objectif : Résumer les tendances de la résistance aux antimicrobiens et les types moléculaires des cultures de *N. gonorrhoeae* au Canada de 2018 à 2022. Ces tendances sont à la base des lignes directrices fédérales, provinciales et territoriales pour le traitement de la gonorrhée.

Méthodes : Les laboratoires de santé publique provinciaux et territoriaux ont soumis des cultures de *N. gonorrhoeae* et des données au Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg dans le cadre du système de surveillance. La résistance aux antimicrobiens et le type moléculaire de chaque isolat reçu ont été déterminés.

Résultats : Au total, 3 855 cultures de *N. gonorrhoeae* ont été identifiées et analysées au Canada en 2022, soit une augmentation de 12,1 % depuis 2021 (n = 3 439). La diminution de la sensibilité au céfixime a ralenti en 2022 (0,3 %) par rapport à 2018 (0,5 %). La diminution de la sensibilité à la ceftriaxone a également ralenti entre 2018 (0,6 %) et 2022 (0,3 %). La résistance à l'azithromycine était similaire en 2022 (8,1 %) à ce qu'elle était en 2018 (7,6 %). En 2022, NG-MAST-17972 (13,3 %) était le type de séquence le plus répandu au Canada.

Conclusion : La propagation de la gonorrhée résistante aux antimicrobiens est un problème de santé publique important. La poursuite de la surveillance régionale et nationale de la résistance aux antimicrobiens chez *N. gonorrhoeae* est essentielle pour garantir que des traitements efficaces sont recommandés.

Citation proposée : Sawatzky P, Thorington R, Barairo N, Lefebvre B, Diggle M, Hoang L, Patel S, Van Caessele P, Minion J, Desnoyers G, Haldane D, Ding X, Lourenco L, Gravel G, Martin I. Sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada, 2022. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2025;51(4):138–45. https://doi.org/10.14745/ccdr.v51i04a03f

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] 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, Edmonton, AB

[4] 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] Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS

[10] Hôpital Queen Elizabeth, Charlottetown, PE

[11] Direction générales du Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

***Correspondance :**
robyn.thorington@phac-aspc.gc.ca

Introduction

En 2022, 35 956 cas de gonorrhée ont été signalés au Canada, ce qui en fait la deuxième infection bactérienne transmissible sexuellement (ITS) la plus signalée dans le pays. En 2022, le taux de gonorrhée déclaré au Canada était de 92,3 pour 100 000 habitants, soit plus du double du taux de 2013, qui était de 40,56 pour 100 000 habitants (1). Les facteurs de risque associés à la gonorrhée peuvent inclure le contact sexuel avec une personne atteinte de gonorrhée, les rapports sexuels non

protégés, l'âge et les antécédents d'infections transmissibles sexuellement et d'infections transmises par le sang (2). L'agent causal, *Neisseria gonorrhoeae* (ou gonocoque), peut infecter non seulement les sites urogénitaux des hommes et des femmes, mais aussi la gorge, le rectum et, en l'absence de traitement, le sang et le liquide synovial. Si les infections gonococciques sont plus souvent symptomatiques chez les hommes, elles sont souvent asymptomatiques chez les femmes, bien qu'elles puissent être asymptomatiques chez les deux sexes. Les infections pharyngées et rectales sont plus susceptibles d'être asymptomatiques chez tous les individus (2). Les maladies inflammatoires pelviennes, la stérilité et les infections gonococciques disséminées (IGD) provoquant l'arthrite, la ténosynovite et l'endocardite sont quelques-unes des complications les plus graves qui peuvent résulter d'infections gonococciques non traitées (3,4).

Globalement, le seul traitement empirique disponible est la céphalosporine de troisième génération, la ceftriaxone, utilisée en monothérapie ou dans le cadre d'une bithérapie, le plus souvent avec l'azithromycine (3). Le régime de traitement actuellement recommandé par l'Agence de la santé publique du Canada est le suivant : 250 mg de ceftriaxone par voie intramusculaire ou 800 mg de céfixime par voie orale, plus 1 g d'azithromycine par voie orale (2). La propagation de la résistance à la ceftriaxone et de la résistance extrême aux médicaments (XDR-GC) est préoccupante à l'échelle mondiale, car elle menace le traitement.

En 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié un plan d'action mondial contenant des stratégies visant à minimiser la propagation et l'impact de la *N. gonorrhoeae* résistante aux antimicrobiens. L'une des stratégies proposées consiste à mettre en place des programmes nationaux et internationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (RAM) contre *N. gonorrhoeae* (3). En 2009, l'OMS a relancé le Programme mondial de surveillance antimicrobienne du gonocoque (GASP) et le GASP renforcé (EGASP) s'étend actuellement à de nouveaux pays dans le monde entier (5).

Depuis 1985, le programme national de surveillance passive du Canada, le Programme de surveillance antimicrobienne du gonocoque (PSAG-Canada), rapporte les tendances de la gonorrhée résistante aux antimicrobiens au Canada afin d'assurer l'efficacité des traitements actuels et d'informer les lignes directrices fédérales en matière de traitement. La résistance à l'azithromycine (AZI-R) au Canada a dépassé 5 %, ce qui est le repère suggéré par l'OMS pour l'examen de l'utilisation d'un antimicrobien comme traitement recommandé, et des cas de *N. gonorrhoeae* résistante aux céphalosporines ont été identifiés au Canada entre 2017 et 2021 (6–8).

Les isolats soumis au PSAG-Canada font l'objet d'un test de sensibilité aux antimicrobiens (TSA) et d'une caractérisation moléculaire à l'aide du typage séquentiel multi-antigène de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST). Le typage NG-MAST montre une association étroite avec la RAM et peut être utilisé pour enquêter sur les échecs de traitement et les éclosions en raison de son haut niveau de discernement (9–11).

Ce rapport résume les tendances de la RAM et les types moléculaires des cultures de *N. gonorrhoeae* provenant de l'ensemble du Canada et envoyées au PSAG-Canada entre 2018 et 2022. En plus d'informer les intervenants de tout le pays sur les tendances de la RAM à *N. gonorrhoeae* dans leur administration, les données sont utilisées pour élaborer des lignes directrices en matière de traitement.

Méthodes

Surveillance

Les cultures de *N. gonorrhoeae* présentant une résistance ou une sensibilité réduite à au moins un antimicrobien sont volontairement envoyées au Laboratoire national de microbiologie (LNM) par les partenaires provinciaux et territoriaux dans le cadre du PSAG-Canada. Les laboratoires provinciaux et territoriaux qui ne pratiquent pas de TSA envoient toutes leurs cultures au LNM pour qu'il les analyse. Depuis 2018, l'Alberta, la Colombie-Britannique et le Québec envoient des données sur TSA et les clients (sous la forme de concentrations minimales inhibitrices [CMI] d'isolats non envoyés au LNM pour analyse) et ces CMI sont incluses dans notre analyse. Toutes les cultures de gonorrhée résistante de l'Alberta sont envoyées au LNM pour être analysées. Le Québec et la Colombie-Britannique envoient au LNM des isolats qui : 1) sont résistant à l'azithromycine; 2) ont sensibilité réduite au céfixime ou à la ceftriaxone; 3) approche de la résistance/diminution de la sensibilité à ces antimicrobiens. Les données des TSA et les données clients pour les isolats restants testés au Québec et en Colombie-Britannique ont été soumises au LNM. Le Nunavut et le Yukon n'ont pas déclaré ou envoyé de cultures au LNM de 2018 à 2022. Sauf indication contraire, le nombre total de cultures de *N. gonorrhoeae* analysées au Canada a été utilisé comme dénominateur dans les calculs de résistance.

Analyse des isolats

Des tests de sensibilité aux antimicrobiens par dilution en milieu gélosé (CLSI M100) ou par séquençage du génome entier (WGS) (9) ont été réalisés sur toutes les cultures de *N. gonorrhoeae* reçues par le LNM (n = 2 544). Les CMI de sept antimicrobiens ont été déterminées et l'interprétation des résultats a été basée sur le Clinical and Laboratory Standards Institute pour cinq d'entre eux (pénicilline, tétracycline et azithromycine toutes résistantes [R] lorsque la CMI est d'au moins 2 mg/L; résistance à la ciprofloxacine lorsque la CMI est d'au moins 1 mg/L; résistance à la spectinomycine lorsque la CMI est d'au moins 128 mg/L) (12). Les directives de l'OMS ont été utilisées pour la ceftriaxone (SR lorsque la CMI est d'au moins 0,125 mg/L) et le céfixime (SR lorsque la CMI est d'au moins

0,25 mg/L) (3) (**appendice**, matériel supplémentaire, tableau S1). Toutes les cultures soumises ont fait l'objet d'une analyse de ß-lactamase. Les cultures présentant des CMI de tétracycline d'au moins 16 mg/L ont été testées pour le plasmide *tetM* par amplification en chaîne de la polymérase (PCR) (13) ou à l'aide des données de la séquence du génome entier (WGS) (14).

La *N. gonorrhoeae* multirésistante (MDR-GC) est définie comme une culture présentant soit une sensibilité réduite aux céphalosporines, soit une résistance à l'azithromycine et une résistance à au moins deux autres antimicrobiens. La *N. gonorrhoeae* ultrarésistante (XDR-GC) est définie comme une résistance à l'azithromycine et une diminution de la sensibilité et une résistance aux céphalosporines, ainsi qu'une résistance à deux autres antimicrobiens.

Le génotype des cultures a été déterminé par NG-MAST à l'aide d'une PCR (11) ou WGS (10). SeqMan Pro 15 (DNAStar, Madison [Wisconsin]) a été utilisé pour assembler les brins d'ADN séquencés par Sanger et le TS a été déterminé lorsque les séquences ont été soumises à la PubMLST *Neisseria* spp. database (base de données PubMLST des spp. de *Neisseria* [en anglais seulement]).

Séquençage du génome entier

L'ADN des isolats sur lesquels le WGS a été réalisé avec succès (n = 2 502) a été préparé à l'aide de la trousse d'isolement de l'ARN LuminUltra (LuminUltra, Fredericton, Nouveau-Brunswick) et de E-Z 96™ Disruptor Plate C Plus (Omega BioTek, Nocross, Géorgie). En bref, la méthode de séquençage utilisée consistait à créer des bibliothèques (à l'aide des trousses de préparation d'échantillons Nextera [Illumina, San Diego [Californie]]) avec des lectures d'index paires de 300 pb générées sur la plateforme Illumina NextSeq (Illumina). Galaxy Version 1.0.4+galaxy a été utilisé pour évaluer la qualité des lectures, les assembler et analyser les variants de nucléotides simples avec NCCP1145 (numéro d'accès GenBank NC_011035) comme référence de cartographie. Les données relatives à la séquence du génome entier ont été utilisées pour détecter les marqueurs moléculaires de la RAM et pour déterminer les TS du NG-MAST (10).

Analyse des données

L'âge, le sexe, le site d'isolement, la province et la date de collecte ont été fournis avec les isolats de *N. gonorrhoeae*. Les isolats en double ont été identifiés et retirés du dénominateur si plusieurs isolats provenant du même client présentaient le même TS et avaient été prélevés à moins de quatre semaines d'intervalle. Une fois qu'un ensemble potentiel de doublons a été identifié, une hiérarchie des sites d'isolement a été utilisée pour déterminer lesquels des isolats étaient considérés comme des doublons. L'ordre hiérarchique était le suivant : 1) site stérile (IDG), 2) gorge, 3) rectal et 4) urogénital. Cette hiérarchie est basée sur la morbidité de l'infection (pour l'IDG) et ensuite sur l'efficacité du traitement dans un site d'isolement, les isolats collectés à partir de cultures de gorge ayant la plus faible efficacité de traitement et les isolats urogénitaux la plus élevée.

Chaque chiffre comprend le dénominateur utilisé dans sa description. Les tendances de la RAM et des TS ont été déterminées au niveau national. La résistance à l'azithromycine et la SR du céfixime et de la ceftriaxone (CFM-DS et CRO-DS, respectivement) ont également été analysées au niveau provincial ou territorial. Une corrélation entre les TS les plus courants et la RAM a également été mise en évidence. Les comparaisons des proportions de RAM ont été effectuées à l'aide de la méthode exacte de Fisher avec un intervalle de confiance de 99 % en utilisant EpiCalc 2000 (version 1.02; Brixton Health).

Résultats

Isolats testés, données démographiques et sites d'isolement

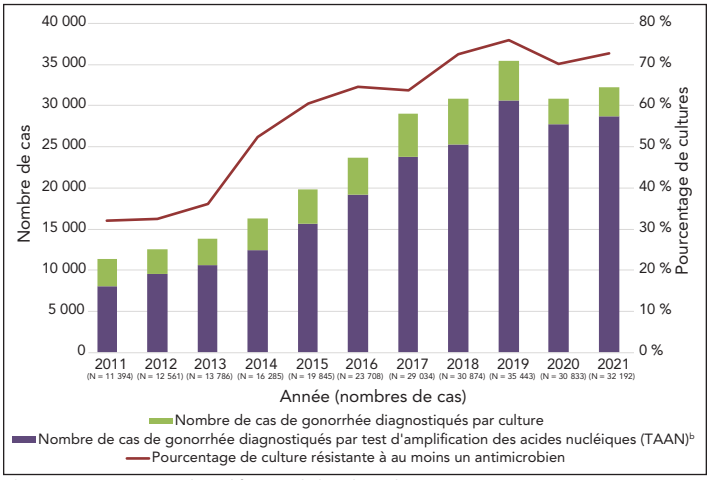
En 2022, des isolats de *N. gonorrhoeae* provenant de 3 855 cas (appendice, matériel supplémentaire, tableau S2) de l'ensemble du Canada ont été testés. Une répartition provinciale et territoriale du nombre de cultures prélevées par administration se trouve dans l'appendice (matériel supplémentaire, tableau S3). Plus de 75 % (75,5 %, n = 2 910/3 855) des cultures étaient résistantes à au moins un antibiotique (annexe, matériel supplémentaire, tableau S2, **figure 1**). Les cas de gonorrhée diagnostiqués à l'aide de tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN) ne sont pas inclus dans ce calcul. Les antibiogrammes ne sont pas systématiquement effectués sur les échantillons du TAAN, qui représentaient 89 % des cas de gonorrhée diagnostiqués et déclarés au Canada en 2021 (figure 1).

En 2022, le LNM a reçu des données concernant l'âge, le sexe et le lieu d'isolement de 3 393 cas. La majorité des cas (70,9 % [n = 2 404]) concernaient des personnes âgées de 21 à 40 ans, 20,5 % (n = 694) des personnes âgées de plus de 40 ans et 8,5 % (n = 288) des personnes âgées de moins de 21 ans. Les isolats provenant d'hommes dominent (83,7 %, n = 2 840), tandis que 15,9 % (n = 540) proviennent de femmes. Trois (0,08 %) proviennent d'individus de genre divers et 10 (0,3 %) n'ont pas précisé. Le pénis/urètre était le site d'isolement le plus fréquent chez les hommes (58,9 %, n = 1 673/2 840) et la gorge chez les femmes (39,1 %, n = 211/540). Voir le tableau S4 du matériel supplémentaire de l'appendice pour plus de détails.

Tendances antimicrobiennes des céphalosporines au Canada, 2018–2022

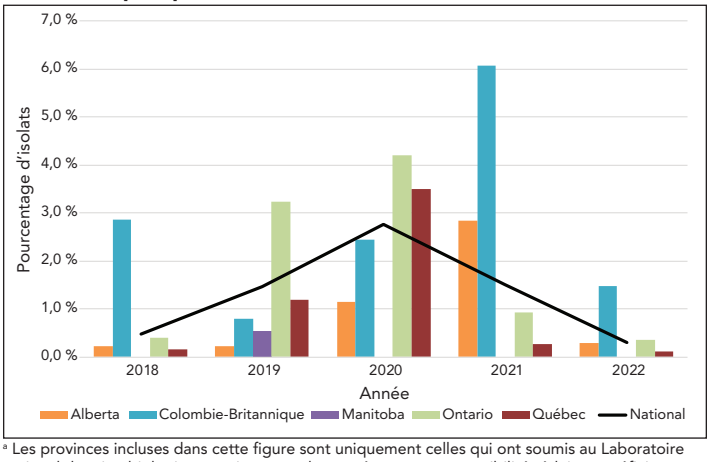
La proportion de CFM-DS (CMI d'au moins 0,25 mg/L) a diminué de manière significative ($p < 0,001$), passant de 2,8 % en 2020 à 1,5 % en 2021 et 0,3 % (n = 12) en 2022 (**figure 2**).

Figure 1 : Cas de *Neisseria gonorrhoeae* signalés au Canada, 2011–2022[a,b]



Abréviation : TAAN, test d'amplification de l'acide nucléique
[a] Environ 10 % de tous les cas de gonorrhée ont été diagnostiqués par culture au Canada en 2022. Le reste a été détecté à l'aide de la technologie du test d'amplification de l'acide nucléique
[b] Le nombre de cas de gonorrhée diagnostiqués par le test d'amplification de l'acide nucléique est déterminé en soustrayant le nombre de cultures testées au Canada du nombre de cas de gonorrhée déclarés. Adopté par : Agence de la santé publique du Canada. Nombre de cas signalés de maladies de 1924 à 2022 au Canada – maladies à déclaration obligatoire en direct. Ottawa, ON : ASPC; 2022. https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/graphiques?c

Figure 2 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite au céfixime, par province, 2018–2022[a,b]



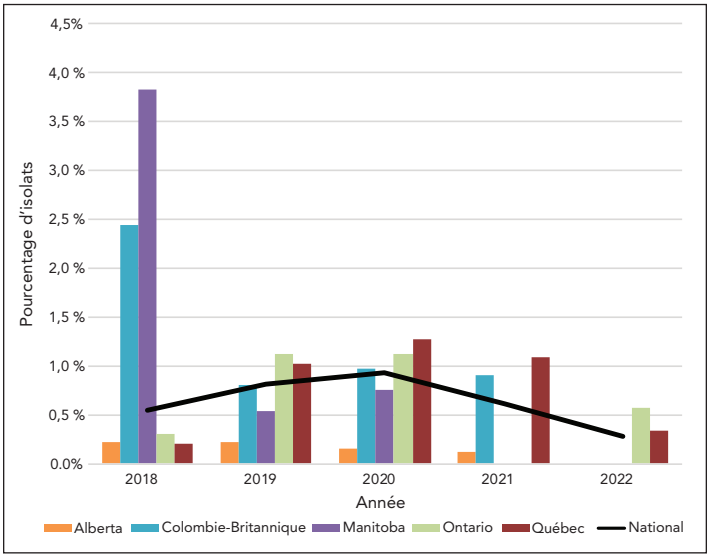
[a] Les provinces incluses dans cette figure sont uniquement celles qui ont soumis au Laboratoire national de microbiologie au moins une culture présentant une sensibilité réduite au céfixime
[b] Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures testées dans chaque province (appendice, matériel supplémentaire, tableau S4)

La sensibilité à la ceftriaxone (CMI d'au moins 0,125 mg/L) a diminué, bien que la diminution entre les années n'ait pas été significative (p > 0,001), passant de 0,9 % en 2020 à 0,6 % en 2021 et 0,3 % (n = 11) en 2022 (**figure 3**). Aucun isolat résistant à la ceftriaxone (CRO-R) n'a été identifié au Canada en 2022.

Résistance à l'azithromycine au Canada, 2018–2022

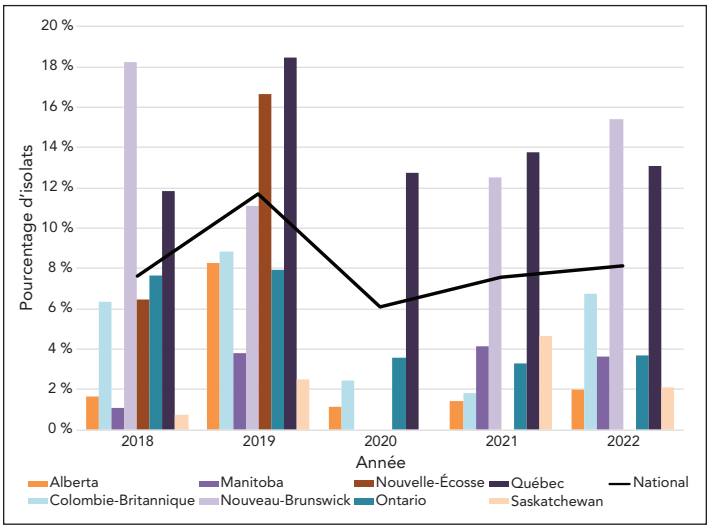
La proportion AZI-R en 2022 (8,1 %, 313/3 855) est similaire à celle identifiée en 2018 (7,6 %), 2020 (6,1 %) et 2021 (7,6 %) (**figure 4**). La majorité des isolats AZI-R au Canada ont

Figure 3 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* présentant une sensibilité réduite à la ceftriaxone, par province, 2018–2022[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 testées dans chaque province (appendice, matériel supplémentaire, tableau S4)

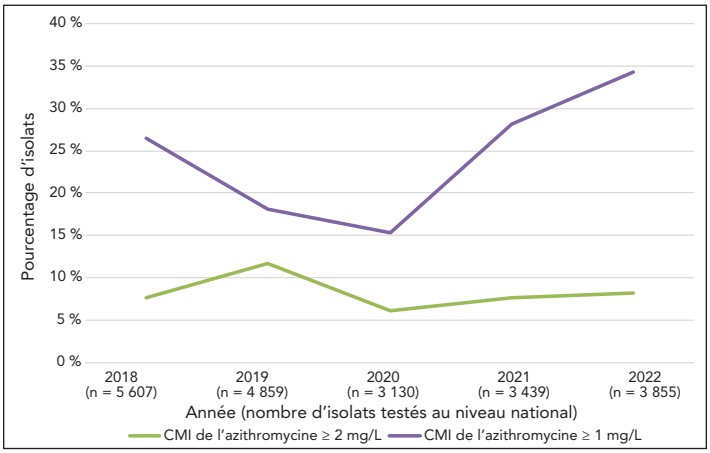
Figure 4 : Pourcentage de cultures de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes à l'azithromycine par province, 2018–2022[a,b]



[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. Terre-Neuve-et-Labrador a enregistré un isolat résistant à l'azithromycine en 2019
[b] Les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages sont le nombre de cultures testées dans chaque province (appendice, matériel supplémentaire, tableau S4)

été identifiés au Québec (77 %, n = 234/304). Cependant, la proportion la plus élevée d'isolats AZI-R au sein d'une administration a été enregistrée au Nouveau-Brunswick (15,4 %, 6/39), suivi par le Québec (13,1 %, n = 234/1 785). La proportion d'isolats dont la CMI à l'azithromycine était d'au moins 1 mg/L a augmenté (p < 0,001), passant de 18,2 % en 2019 et 15,3 % en 2020 à 28,1 % et 34,3 % en 2021 et 2022, respectivement (**figure 5**). Une résistance élevée à l'azithromycine (HL-AZI-R; CMI

Figure 5 : Évolution du pourcentage des concentrations minimales inhibitrices d'azithromycine pour *Neisseria gonorrhoeae* supérieures ou égales à 1 mg/L et supérieures ou égales à 2 mg/L



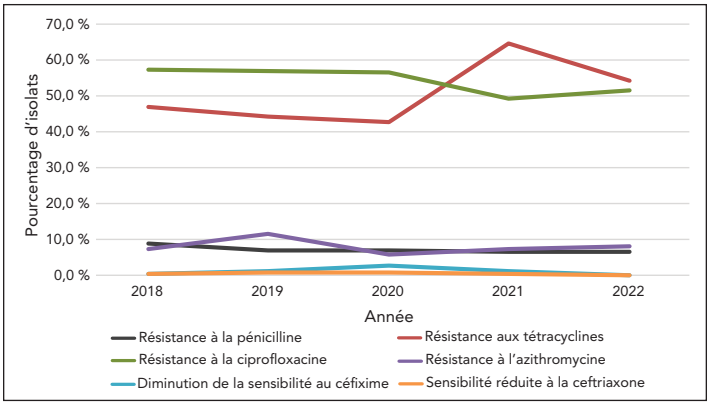
Abréviation : CMI, concentration minimale inhibitrice

de l'AZI d'au moins 512 mg/L) a été identifiée dans 11 isolats de 2022, principalement en Colombie-Britannique (n = 8), avec deux au Québec et un en Ontario. Ces isolats étaient également résistants à la ciprofloxacine, et trois d'entre eux étaient également résistants à la tétracycline.

Tendances de la résistance aux autres antimicrobiens, 2018–2022

La résistance à la ciprofloxacine (CIP-R, 51,7 %) et à la tétracycline (TET-R, 54,4 %) est restée élevée parmi les isolats de *N. gonorrhoeae* en 2022. Au niveau provincial, le taux de CIP-R varie entre 15 % et 65 %, tandis que le taux de TET-R se situe entre 30 % et 60 %. La résistance à la pénicilline (PEN-R) est restée inférieure à 7 % depuis 2020 (**figure 6**).

Figure 6 : Pourcentage de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* testés au Canada, 2018–2022[a,b]



[a] Les pourcentages sont basés sur le nombre total d'isolats testés au niveau national : 2018, n = 5 607; 2019, n = 4 859; 2020, n = 3 130; 2021, n = 3 439; 2022, n = 3 855
[b] Certaines provinces n'ayant pas testé les sept antimicrobiens entre 2018 et 2022, les dénominateurs de la pénicilline étaient respectivement de 3 883, 3 822, 2 409, 2 334 et 3 329. En 2020 et 2022, les dénominateurs pour les tétracyclines étaient respectivement de 2 409, 2 334 et 3 328

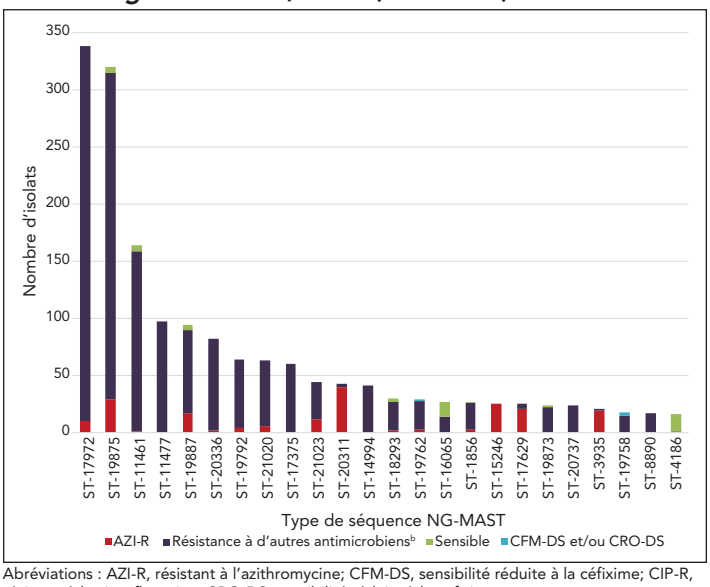
Gonocoques multirésistants (MDR-GC) et ultrarésistants (XDR-GC) au Canada, 2018–2022

La proportion de cultures MDR-GC identifiées en 2022 (8,2 %) était comparable à celle observée en 2021 (7,8 %) et 2018 (8,0 %). En 2019, il y a eu un pic de MDR-GC (12,4 %) suivi d'une baisse en 2020 (6,3 %) (appendice, matériel supplémentaire, figure S1). Une culture XDR-GC a été identifiée au Canada en 2022 (0,03 %), ce qui est semblable aux trois dernières années (2019 : 0,02 %, n = 1; 2020 : 0,06 %, n = 2; et 2021 : n = 0), mais une diminution du nombre de XDR-GC a été identifiée au Canada en 2018 (0,12 %, n = 7). (appendice, matériel supplémentaire, figure S2, tableau S5).

Tendances du typage des séquences multiantigènes de *Neisseria gonorrhoeae* au Canada

En 2022, 2 530 des 2 544 cultures soumises ont été typées avec succès pour NG-MAST. Le type de séquence NG-MAST le plus fréquemment détecté au Canada était ST-17972 (n = 338), suivi de ST-19875 (n = 320) (**figure 7**). Tous les isolats ST-17972 étaient résistants au CIP et au TET. Une résistance à l'azithromycine a été identifiée chez deux des isolats. La résistance à l'azithromycine était plus élevée dans les isolats ST-19875 (9,1 %, n = 29/320), bien que la plupart d'entre eux ne soient que TET-R (89,4 %, n = 286/320). Aucun CFM-DS ou CRO-DS n'a été identifié dans ces deux TS.

Figure 7 : Distribution des caractérisations de la résistance aux antimicrobiens au sein des types de séquences de typage de séquences multiantigènes de *Neisseria gonorrhoeae*, 2022 (n = 2 544)[a,b]



Abréviations : AZI-R, résistant à l'azithromycine; CFM-DS, sensibilité réduite à la céfixime; CIP-R, résistant à la ciprofloxacine; CRO-DS, sensibilité réduite à la ceftriaxone
[a] Le chiffre n'inclut pas les 14 isolats qui n'étaient pas typables. Cette figure représente 1 694 isolats. Les 836 isolats restants sont répartis entre 391 types de séquences contenant chacune de 1 à 15 isolats
[b] Les autres antimicrobiens comprennent la ciprofloxacine, l'érythromycine (isolats avec résultats de dilution sur gélose), la pénicilline et la tétracycline

Les types de séquences multiantigènes ST-17972 et ST-19875 se sont rapidement propagés à travers le Canada depuis qu'ils ont été détectés pour la première fois en 2019 et en 2020, respectivement (appendice, matériel supplémentaire, figure S3). Quatre des TS les plus répandus de la figure 7 sont fortement associés à l'AZI-R, tous les ST-15246 étant résistants en 2022 (n = 25/25), ainsi que 93,0 % (n = 40/43) des ST-20311, 90,5 % (n = 19/21) des ST-3935 et 84,0 % (n = 21/25) des ST-17629. Les TS des isolats HL-AZI-R sont ST-20927 (n = 7), ST-20904 (n = 3) et ST-22036 (n = 1). La principale NG-MAST des isolats CFM-DS était ST-19758 (25,0 %, n = 3/12). ST-19836 était la NG-MAST la plus répandue parmi les isolats CRO-DS (27,3 %, n = 3/11).

Discussion

Le nombre de cas de gonorrhée signalés au Canada en 2022 (n = 35 956) a augmenté par rapport à 2018 (n = 30 874) (1). Malheureusement, la proportion de cas diagnostiqués par culture, par opposition au TAAN, a diminué chaque année depuis 2011, année où 30 % des cas avaient fait l'objet d'une culture. Depuis 2020, seuls 10 % des cas signalés ont fait l'objet d'une culture de TSA, ce qui signifie que la RAM de toutes les *N. gonorrhoeae* circulant au Canada est déterminée à partir d'un nombre réduit d'isolats.

D'après les cultures testées en 2022, la proportion de *N. gonorrhoeae* résistantes identifiées au Canada continue d'augmenter. Le niveau élevé de résistance est principalement attribuable au TET et au CIP. La diminution de la sensibilité aux antimicrobiens actuellement recommandés pour le traitement (CFM et CRO) est tombée à son niveau le plus bas depuis plus de cinq ans. Une diminution de la sensibilité à la CFM n'a été identifiée que dans quatre provinces en 2022, et pour la CRO, dans deux provinces seulement. Contrairement à 2021, aucun isolat résistant aux céphalosporines n'a été identifié, avec des CMI de CRO et de CFM supérieures à 0,125 mg/L et 0,25 mg/L, respectivement.

La résistance à l'azithromycine est toutefois restée élevée. Au cours des sept dernières années, le taux d'AZI-R au Canada a dépassé le seuil de 5 % fixé par l'OMS (3) pour l'examen des traitements actuels, bien que les taux de résistance aient varié d'une province à l'autre. Les 11 isolats HL-AZI-R identifiés en 2022 représentent le plus grand nombre d'isolats de ce type identifiés en une année au Canada, cinq ou moins ayant été isolés par an au cours des dix dernières années.

Comme le Canada, l'Australie a également identifié le plus grand nombre de *N. gonorrhoeae* HL-AZI-R par an en 2022. Toutefois, contrairement au Canada, la proportion d'AZI-R est de 3,9 % et reste stable depuis 2019. Leur proportion de CRO-DS en 2022 était un peu plus élevée que celle du Canada, à savoir 0,51 %, qui comprend huit isolats CRO-R. La majorité des régions de l'Australie recommandent un double traitement par CRO et AZI (15).

En Europe, 11 % des isolats de *N. gonorrhoeae* ont été identifiés avec des CMI à l'AZI supérieures à 1 mg/L en 2020, 0,5 % des isolats avaient des CMI au céfixime supérieures à 0,125 mg/L et un isolat CRO-R a été identifié (16). L'Angleterre a constaté une augmentation de la diminution de la sensibilité à l'AZI (CMI supérieures à 0,5 mg/L), de 4,7 % en 2016 à 8,7 % en 2020, ce qui a conduit à un changement dans le traitement recommandé, de la bithérapie CRO et AZI à 1 g de CRO en monothérapie en 2019. L'augmentation de la dose de CRO (500 mg -1g) dans le nouveau traitement recommandé peut être responsable de la diminution de l'ORC-DS (CMI supérieure à 0,03 mg/L), qui passe de 7,1 % en 2018 à 1,4 % en 2020. La résistance au céfixime est restée faible (0,6 %) (17).

Les deux TS HL-AZI-R très apparentés ont été identifiés pour la première fois et principalement en Colombie-Britannique, mais ont également été trouvés en Ontario et au Québec plus tard dans l'année, ce qui pourrait suggérer une propagation associée aux voyages. D'autres TS nouveaux et divers peuvent se former lorsque des *N. gonorrhoeae* non-AZI-R obtiennent les mutations nécessaires pour devenir AZI-R en raison de la pression exercée par l'utilisation de l'AZI pour traiter la gonorrhée ou d'autres infections.

Limites

Les politiques de mise en culture des infections suspectées de gonorrhée diffèrent d'une région à l'autre et le LNM reçoit les isolats et les données associées des provinces et territoires à leur discrétion. L'interprétation des résultats est limitée non seulement par le nombre de cultures testées, mais aussi par la source des cultures, car un biais peut être introduit en fonction du groupe à risque du client.

Le PSAG-Canada ne reçoit pas d'informations sur les facteurs de risque, l'orientation sexuelle ou le comportement sexuel, entre autres données épidémiologiques associées aux clients auprès desquels les cultures sont collectées. Pour tenter de remédier à cette limitation, le SARGA a été créé en 2014, et six provinces et territoires soumettent désormais leurs données épidémiologiques et de traitement améliorées pour les cas de gonorrhée. Ces informations sont ensuite associées aux données de TSA de la culture du PSAG-Canada afin d'examiner plus en détail les traitements utilisés et leur lien avec les tendances de la RAM de *N. gonorrhoeae* (18).

La grande proportion de TAAN utilisés pour diagnostiquer la gonorrhée n'est pas prise en compte dans le calcul du taux de résistance au Canada. Cela peut entraîner un biais géographique, car de nombreuses régions rurales n'ont pas la capacité de cultiver la gonorrhée.

Conclusion

Les infections gonococciques, non traitées ou en l'absence de traitement, peuvent entraîner une infertilité, une maladie inflammatoire pelvienne et une IDG, qui peut inclure une

dermatite, une arthrite et, dans de rares cas, une endocardite, une méningite ou une ostéomyélite (19,20).

En raison de la capacité de *N. gonorrhoeae* à développer une résistance aux antimicrobiens, il devient de plus en plus difficile de résoudre les infections gonorrhéiques. La thérapie combinée CRO ou CFM plus AZI est le traitement recommandé pour les infections de gonorrhée au Canada depuis 2011 (21,22) en réponse à l'augmentation de la diminution de la sensibilité aux céphalosporines (20). Au moment de la rédaction de ce document, compte tenu du taux d'AZI-R persistant détecté dans certaines provinces, les thérapies contre la gonorrhée recommandées au niveau national font l'objet d'un réexamen.

La surveillance continue des tendances de la résistance aux antimicrobiens pour *N. gonorrhoeae* permet d'informer les lignes directrices nationales en matière de traitement afin de garantir que les thérapies les plus efficaces sont recommandées. En outre, l'utilisation du typage moléculaire NG-MAST permet de suivre la propagation de la RAM à travers le pays. Les menaces liées à la RAM peuvent être traitées par les autorités de santé publique lorsqu'elles sont détectées par la surveillance continue.

Déclaration des auteurs

P. S. — Analyse formelle, validation, investigation, conservation des données, visualisation, rédaction–première ébauche, révision et édition
R. T. — Validation, visualisation, rédaction−révision et édition
N. B. — Enquête, conservation des données, rédaction, révision et édition
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
G. D. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
D. H. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
X. D. — Ressources, méthodologie, rédaction-révision et édition
L. L. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
G. G. — Ressources, méthodologie, rédaction–révision et édition
I. M. — Conceptualisation, validation, méthodologie, supervision, administration du projet, rédaction–révision et édition

Intérêts concurrents

Aucun.

Identifiants ORCID

Robyn Thorington — 0000-0002-7077-7099
Norman Barairo — 0009-0000-4260-5225
Irene Martin — 0000-0002-3941-5583

Remerciements

Nous remercions G. Liu et de l'unité Streptocoques et maladies sexuellement transmissibles du Laboratoire national de microbiologie pour leur assistance en laboratoire. Nous remercions le personnel des laboratoires provinciaux et de santé publique du Canada pour leur participation à ce programme national de surveillance en laboratoire.

Financement

Ce projet a été soutenu par un financement interne de l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. Nombre de cas signalés de maladies de 1924 à 2022 au Canada- maladies à déclaration obligatoire en direct. Ottawa, ON : ASPC; 2022. https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/graphiques?c=pl

2. Agence de la santé publique du Canada. Infections transmissibles sexuellement et par le sang : Guides à l'intention des professionnels de la santé. Ottawa, ON : ASPC; 2016. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes.html

3. World Health Organization. Global Action Plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva, CH: WHO; 2012. https://www.who.int/publications/i/item/9789241503501

4. 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

5. Unemo M, Sánchez-Busó L, Golparian D, Jacobsson S, Shimuta K, Lan PT, Eyre DW, Cole M, Maatouk I, Wi T, Lahra MM. The novel 2024 WHO Neisseria gonorrhoeae reference strains for global quality assurance of laboratory investigations and superseded WHO N. gonorrhoeae reference strains-phenotypic, genetic and reference genome characterization. J Antimicrob Chemother 2024;79(8):1885–99. DOI PubMed

6. 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 PubMed

7. 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

8. Sawatzky P, Lefebvre B, Diggle M, Hoang L, Wong J, Patel S, Van Caessele P, Minion J, Garceau R, Jeffrey S, Haldane D, Lourenco L, Gravel G, Mulvey M, Martin I. Sensibilité de Neisseria gonorrhoeae aux antimicrobiens au Canada, 2021. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2023;49(9):427–37. DOI

9. Mlynarczyk-Bonikowska B, Malejczyk M, Majewski S, Unemo M. Antibiotic resistance and NG-MAST sequence types of Neisseria gonorrhoeae isolates in Poland compared to the world. Postepy Dermatol Alergol 2018;35(6):546–51. DOI PubMed

10. Sawatzky P, Demczuk W, Lefebvre B, Allen V, Diggle M, Hoang L, Van Caeseele 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

11. 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

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 34th Edition M100-S32. Wayne, PA: CLSI; 2024.

13. Carballo M, Ng LK, Dillon JR. Detection of the tetM determinant in Neisseria gonorrhoeae using a non-radioactively labelled oligonucleotide probe. Mol Cell Probes 1994;8(3):205–8. DOI PubMed

14. Demczuk W, Martin I, Sawatzky P, Allen V, Lefebvre B, Hoang L, Naidu P, Minion J, VanCaeseele P, Haldane D, Eyre DW, Mulvey MR. Equations to predict antimicrobial MICs in Neisseria gonorrhoeae using molecular antimicrobial resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(3):1–11. DOI PubMed

15. Lahra MM, Van Hal S, Hogan TR. Australian Gonococcal Surveillance Programme Annual Report, 2022. Commun Dis Intell (2018) 2023;47:47. DOI PubMed

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the Europe Union/European Economic Area – Summary of results for 2020. Stockholm, SE: ECDC; 2022. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-2020

17. Merrick R, Cole M, Pitt R, Enayat Q, Ivanov Z, Day M, Sun S, Sinka K, Woodford N, Mohammed H, Fifer H. Antimicrobial-resistant gonorrhoea: the national public health response, England, 2013 to 2020. Euro Surveill 2022;27(40):1–6. DOI PubMed

18. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur le système de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA) : 2018-2021. Ottawa, ON : ASPC; 2024. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/surveillance-accrue-resistance-gonorrhee-antimicrobiens-sarga-2018-2021.html

19. 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

20. Boodman C, MacKenzie L, Navarro C, Alexander DC, Wuerz T. Gonococcal endocarditis in a 54-year-old man with acute arthritis. CMAJ 2021;193(50):E1918–20. DOI PubMed

21. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de Neisseria gonorrhoeae – Rapport sommaire annuel de 2013. Winnipeg, MB : ASPC; 2013. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/drugs-health-products/national-surveillance-antimicrobial-susceptibilities-neisseria-gonorrhoeae-annual-summary-2013.html

22. Agence de la santé publique du Canada. Avis important - Renseignements sur la santé publique – Mise à jour concernant le traitement des infections gonococciques. Ottawa, ON : ASPC, 2011. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/alertes/2011/avis-important-renseignements-sante-publique-mise-a-jour-concernant-traitement-infections-gonococciques.html

Appendice

Du matériel supplémentaire est disponible sur demande auprès de l'auteur : robyn.thorington@phac-aspc.gc.ca