

# Échecs de traitement d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* au Québec : résultats préliminaires d'une vigie rehaussée

V. BOISSONNEAULT<sup>1</sup>, S. VENNE<sup>2</sup>, C. FORTIN<sup>1,3</sup>, B. LEFEBVRE<sup>3</sup>, K. BLOUIN<sup>3</sup>, A. TRUELLE<sup>3</sup>, A-C LABBE<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal, <sup>2</sup>Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (MSSS), <sup>3</sup>Institut national de santé publique du Québec



## Introduction

- On observe une augmentation des cas déclarés d'infection à *Neisseria gonorrhoeae* au Québec<sup>1</sup>.
- N. gonorrhoeae* est la cause d'importantes complications (ex. infection systémique, atteinte inflammatoire pelvienne, infertilité) et est associé à une augmentation de la transmission du VIH lorsque non détectée ou traitée inadéquatement.
- L'apparition de souches résistantes aux agents antibiotiques utilisés peut limiter nos options thérapeutiques.
  - Plusieurs pays ont rapporté la détection des souches avec une sensibilité réduite à la céfixime et à la ceftriaxone, les deux céphalosporines de troisième génération (C3G).<sup>2</sup>
  - La résistance envers l'azithromycine est en progression, particulièrement au Québec, atteignant 19.9% en 2016<sup>3</sup>.
- Plusieurs pays ont aussi démontré la présence d'échecs de traitement d'infections gonococciques<sup>4,5</sup>.
- But de la vigie rehaussée : Caractériser les échecs de traitement des infections gonococciques au Québec.

## Méthode

### Recueil des données et critères d'investigation

- 21 novembre 2014** : la Table de concertation nationale en maladie infectieuse (TCNMI) accepte la mise en place d'une vigie rehaussée quant à la survenue des échecs de traitement d'infections à *Neisseria gonorrhoeae*. Les coordonnateurs des différentes Directions de santé publique (DSP) conviennent de communiquer à la Direction de la lutte contre les ITSS les informations dénominalisées sur les éventuels cas.
- Critère d'investigation** : plus d'une déclaration d'infection gonococcique reçue pour une même personne dans un intervalle de 42 jours ou moins.
- Enquête épidémiologique** : permet d'identifier s'il y a une possibilité d'échec de traitement. Le cas échéant, un questionnaire dénominalisé est transmis à la Direction de la lutte contre les ITSS et inclut les informations démographiques, cliniques et épidémiologiques.
- Données microbiologiques (à partir des souches isolées en culture)** : analyses de sensibilité effectuées au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), dans le cadre du Programme de surveillance de la résistance aux antibiotiques de *N. gonorrhoeae*, et typage NG-MAST effectué au Laboratoire national de microbiologie (LNM).

### Définition de cas et analyse

- Les informations recueillies pour chaque cas sont analysées au niveau du MSSS et les cas sont classifiés en deux catégories selon la définition de cas (**Tableau 1**). Les cas transmis ne répondant pas à ces définitions sont exclus (**Figure 1**). La classification est validée auprès d'un groupe d'experts.

**Tableau 1. Définitions de cas retenus et suspects**

1. Infection gonococcique confirmée par une épreuve de laboratoire, quel que soit le site d'infection	
2. Traitement documenté	
3. Test de contrôle post-traitement positif (même si le site est différent du site initial), soit au moins 72 heures après le traitement pour la culture, et 14 jours pour le TAAAN, et au plus, 42 jours après le traitement	
4. Lorsque disponible, les souches isolées doivent être du même type NG-MAST	
Cas retenu	Cas suspect*
Aucun contact sexuel, même protégé, entre le début du traitement et le test de contrôle positif	Exemples : Cas ayant été exposés à un cas connu d'infection gonococcique et reçu un traitement épidémiologique sans test initial, et dont un test de contrôle post-traitement effectué en temps opportun démontre la présence d'une infection, sans évidence de réexposition depuis le traitement Cas de gens ayant rapporté n'avoir eu que des relations sexuelles protégées avec un partenaire traité Cas traités empiriquement sur la base de syndrome clinique, sans prélèvement ayant été effectué avant le traitement, mais où l'infection est détectée lors du contrôle post-traitement.

NG-MAST : *Neisseria gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing

\* Cas qui ne répondent pas complètement aux critères de cas retenu, mais qui, après discussion au sein du groupe d'experts, semblent tout de même correspondre à un échec de traitement.

## Résultats

- Au total, 27 cas ont été soumis et 7 ont été exclus. Sur 20 cas probables, 16 cas ont été classés comme retenus et 4 comme suspects (Figure 1).

## Discussion et Conclusion

- Depuis novembre 2014, 20 échecs possibles de traitement d'infection gonococcique ont été recensés par la vigie rehaussée.
- Plusieurs facteurs semblent en être la cause, notamment, un site pharyngé d'infection, un traitement initial sous-optimal, ainsi qu'une infection par une souche de *N. gonorrhoeae* résistante à l'agent l'utilisé.
- Plusieurs limites viennent teinter l'analyse des résultats :
  - La fréquence réelle des échecs de traitement est probablement sous-estimée parce que les tests de contrôle ne sont pas systématiquement effectués, donc des échecs peuvent être non détectés et non déclarés.
  - Il est possible que l'information n'ait pas pu être recueillie pour certains épisodes déclarés à nouveau chez une même personne dans un délai de moins de 42 jours (par exemple : impossibilité de joindre la personne infectée ou le clinicien), ou que certains cas enquêtés n'aient pas été rapportés au MSSS (par exemple : oubli, mauvaise interprétation des critères).
  - La classification comme échec de traitement plutôt qu'une réinfection est en grande partie basée sur l'information recueillie sur l'absence d'exposition entre le traitement et le prélèvement de contrôle. Un biais de rappel ou de désirabilité est possible au niveau de l'information fournie par la personne infectée.
- La compréhension des principales causes d'échec de traitement des infections gonococciques au Québec pourra permettre d'optimiser les lignes directrices de prise en charge de ces patients.

## Remerciements

Un remerciement tout particulier à tous les intervenants des différentes DSP pour leur implication dans la reconnaissance des cas, la collecte des données ainsi que leur transmission.

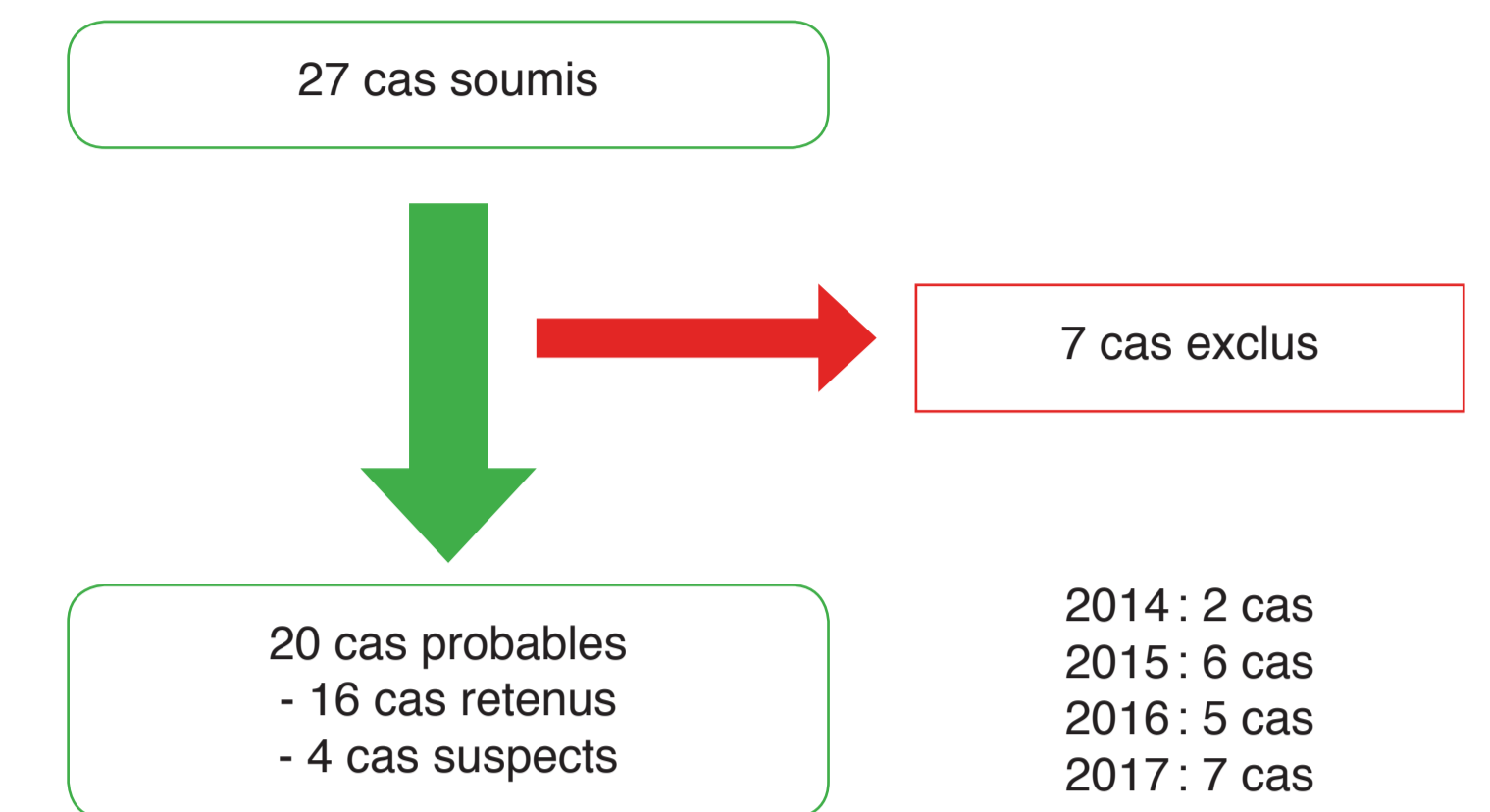
### Références

- Blouin K, Venne S, Lambert G. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec - Année 2015 (et projections 2016). Québec: INSPQ 2017.
- Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1401-1422.
- Lefebvre B, Labbé A-C. Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec (Rapport 2016). Québec: INSPQ, à paraître.
- Singh AE, Gratrix J, Martin I, et al. Gonorrhoea treatment failures with oral and injectable expanded spectrum cephalosporin monotherapy vs dual therapy at 4 canadian sexually transmitted infection clinics, 2010-2013. *Sex transm dis.* 2015;42(6):331-336.
- Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA.* 2013;309(2):163-170.

**Figure 1. Échec de traitement d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* :**

Cas soumis à la Direction de la lutte contre les ITSS par les DSP pour les fins d'analyse

(Novembre 2014 – Septembre 2017)



**Tableau 2 – Caractéristiques de la population**

Caractéristique	Cas (%) (n=20)
<b>Sexe</b>	
Homme	14 (70)
Femme	5 (25)
Transgenre (Femme vers homme)	1 (5)
<b>Âge</b>	
Moyenne	31
Médiane	26
<b>Facteurs de risque (non mutuellement exclusifs)</b>	
HARSAH	12 (60)
Travail du sexe	1 (5)
Exposition hors-Québec, 2 derniers mois	1 (5)
Nombre de partenaires sexuels, 2 derniers mois	2.2
Co-infection <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (5)
<b>Raison de consultation</b>	
Dépistage	8 (40)
Symptômes	8 (40)
IPAP	4 (20)
Total patients symptomatiques	11 (55)
<b>Tests initiaux</b>	
TAAAN seulement	11 (55)
Culture seulement	1 (5)
TAAAN et culture	8 (40)
Culture – Patients symptomatiques	5 (45)
<b>Culture effectuée</b>	
Avant le deuxième traitement	14 (70)
Au total	17 (85)
Cultures positives	11 (55)
Cultures avec antibiogramme	10 (50)
<b>Résolution documentée</b>	13 (65)
<b>Plus de 2 traitements nécessaires</b>	3 (15)

HARSAH (Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes)

IPAP (Intervention préventive auprès des personnes atteintes d'une infection transmissible sexuellement et auprès de leurs partenaires)

TAAAN (Test d'amplification des acides nucléiques)

**Tableau 3 – Traitements reçus**

Traitement	Cas (%) (n=20)
<b>Traitement initial</b>	
Céfixime + Azithromycine	7 (35)
Céfixime + Doxycycline	1 (5)
Ceftriaxone + Azithromycine	3 (15)
Azithromycine 1g	2 (10)
Azithromycine 2g	6 (30)
Azithromycine sans allergie à la pénicilline	1 (5)
<b>Deuxième traitement</b>	
Céfixime + Azithromycine	1 (5)
Ceftriaxone + Azithromycine	7 (35)
Ceftriaxone	7 (35)
Azithromycine 2g	5 (25)

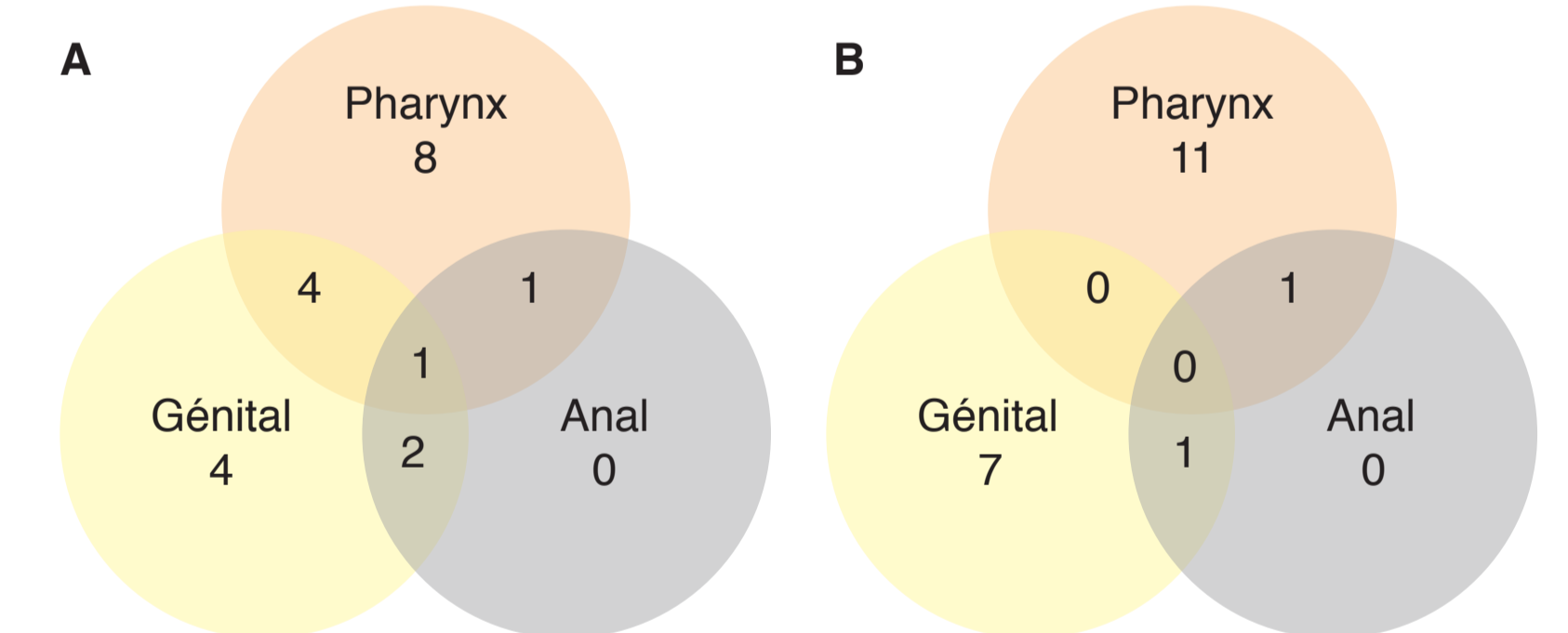
**Figure 2 –**

### A) Sites initiaux d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*.

- Présence d'infection pharyngée dans 70% des cas
- Plus d'un site d'infection dans 40% des cas

### B) Sites d'échec de traitement d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*.

- Prédominance de 60% de cas d'infection pharyngée



**Tableau 4 – Exposition entre le traitement et la visite de contrôle**

Exposition	Classification	Cas (%) (n=20)
Aucune exposition rapportée	Retenu	15 (75)
Relation sexuelle protégée		2 (10)
Entre la fin du traitement et le test de contrôle avec partenaire traité	Suspect	1 (5)
Relation vaginale protégée, aucune relation orale, mais échec pharyngé	Retenu	1 (5)
Relation sexuelle non protégée 7 jours post-traitement avec partenaire traité	Suspect	2 (10)
Exposition incertaine	Suspect	1 (5)

**Tableau 5 – Possibles raisons de l'échec**

Caractéristique	Cas (%) (n=20)
Infection pharyngée n'ayant pas reçu de ceftriaxone lors du traitement initial	11 (55)
Monothérapie à l'azithromycine	6 (30)
Dose erronée	2 (10)
Résistance/Sensibilité réduite	3 (15)
Azithromycine	2 (10)
Céfixime	1 (5)

Il est à noter qu'un cas peut cumuler plus d'une raison pouvant expliquer l'échec de traitement.

**Tableau 6 – Profils de sensibilité des souches isolées**

Souche	Ciprofloxacine	Azithromycine	Céfixime	Ceftriaxone
Cas 1	R	S	S	S
Cas 4	S	R	S	S
Cas 6	R	S	SR	SR
Cas 7	S	S	S	S
Cas 11	R	S	S	S
Cas 14	R	S	S	S
Cas 15	R	R	S	S
Cas 16	R	S	S	S
Cas 19	S	S	S	S
Cas 20	R	ND	S	S
<b>Partenaire</b>				
Cas 3	R	S	S	ND
Cas 17	R	R	S	ND
<b>Résistance totale</b>	<b>75%</b>	<b>25%</b>	<b>8% (SR)</b>	<b>8% (SR)</b>

R (Résistant); S (Sensible); SR (Sensibilité réduite); ND (Non disponible)