

Surveillance sentinelle des infections gonococciques, de l'antibiorésistance et des échecs de traitement au Québec : résultats et défis

1. Direction des risques biologiques et de la santé au travail (DRBST), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

2. Direction de la prévention des ITSS, Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (MSSS),

3. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal,

4. Direction de Santé Publique de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; 5. Laboratoire de Santé Publique du Québec (LSPQ), INSPQ
fannie.defay@inspq.qc.ca

Contexte et Objectifs

Neisseria gonorrhoeae devient de plus en plus résistante aux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections qu'elle cause. Des échecs thérapeutiques ont été rapportés dans de nombreux pays. En 2012, l'Organisation mondiale de la santé a proposé un plan d'action mondial qui inclut la surveillance de la résistance et des échecs de traitement. Plusieurs mesures sont en cours au Québec:

- Utilisation d'une polythérapie¹;
- Réalisation d'une culture lorsque possible et indiquée^{2,3};
- Réalisation d'un test de contrôle post-traitement¹;
- Signalement rapide des cas pour lesquels un échec de traitement est soupçonné.

Une vigie des échecs de traitement est en cours et les Directions de santé publique sont sollicitées pour effectuer des enquêtes épidémiologiques. La même définition de cas est utilisée partout au Québec⁴. Un projet de démonstration de réseau sentinelle a également débuté en 2015, avec les objectifs suivants:

- Contribuer à assurer la réalisation d'un nombre suffisant de cultures de *N. gonorrhoeae*;
- Caractériser les infections gonococciques;
- Détecter et caractériser les échecs de traitement.

Population visée

Deux cliniques spécialisées en infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) et plusieurs milieux généralistes, localisés dans trois régions (Montréal, Montérégie, Nunavik) recueillent des données épidémiologiques et cliniques d'infections gonococciques. Les activités du projet (ex. rencontres, développement d'outils) visent aussi à favoriser l'application systématique des recommandations provinciales par les cliniciens participants, notamment pour la réalisation de cultures et des tests de contrôle post-traitement.

Méthode et démarche

Une application web sécurisée centralise la cueillette d'information. Les caractéristiques sociodémographiques, les expositions et comportements sexuels, les raisons de visites, les résultats des prélèvements effectués et les traitements prescrits sont recensés. Les antibiogrammes sont obtenus du LSPQ à l'aide de la méthode de dilution en gélose permettant d'établir la concentration minimale inhibitrice (CMI), puis jumelés aux données du réseau sentinelle⁵.

Résultats et outils développés

Le réseau sentinelle a dû s'adapter à la réalité du terrain pour se maintenir. Malgré les efforts déployés, le Nunavik n'a pu continuer à participer. Les roulements de personnel au sein des cliniques ont également nécessité plusieurs interventions et ajustements pour stabiliser la collecte d'information.

Entre le 1^{er} septembre 2015 et le 31 décembre 2017, 1 240 épisodes survenus chez 1 115 personnes ont été enregistrés : 111 femmes, 998 hommes, 3 personnes transgenre et 3 en cours de validation. Au moins une culture a été effectuée pour 68 % des épisodes.

Parmi les 469 souches sans doublons analysées au LSPQ :

- 100% étaient sensibles à la céfixime et à la ceftriaxone (CMI ≤ 0,25 mg/L),
- 65% sensibles à la ciprofloxacine (CMI ≤ 0,06 mg/L),
- 79% sensibles à l'azithromycine (CMI ≤ 1 mg/L).

Une prévalence significativement plus élevée de résistance à l'azithromycine a été observée pour les situations suivantes :

- Montréal comme lieu de résidence,
- Homme rapportant un partenaire sexuel masculin,
- Antécédents (ATCD) d'ITSS à vie (gonorrhée, syphilis ou VIH).

Tableau 1

Associations entre certaines caractéristiques épidémiologiques et cliniques et la présence de résistance à l'azithromycine, réseau sentinelle, 2015-2017.

Caractéristiques	Azithromycine ≥2 mg/L ^a (100/469; 21,3 %)		Valeur p ^b
	n	%	
Région de résidence	Montréal (279)	75	26,9
	Montérégie (122)	20	16,4
	Nunavik (31)	0	0,0
	Autre (37)	5	13,5
Sexe des partenaires (dernière année)	Femmes, hommes hétérosexuels (101)	10	9,9
	HARSAH (349)	89	25,5
Antécédent de gonorrhée (à vie)	Non (176)	27	15,3
	Oui (220)	60	27,3
Antécédent de VIH	Non (348)	70	20,1
	Oui (66)	21	31,8
Antécédent de syphilis (à vie)	Non (319)	63	19,8
	Oui (95)	28	29,5

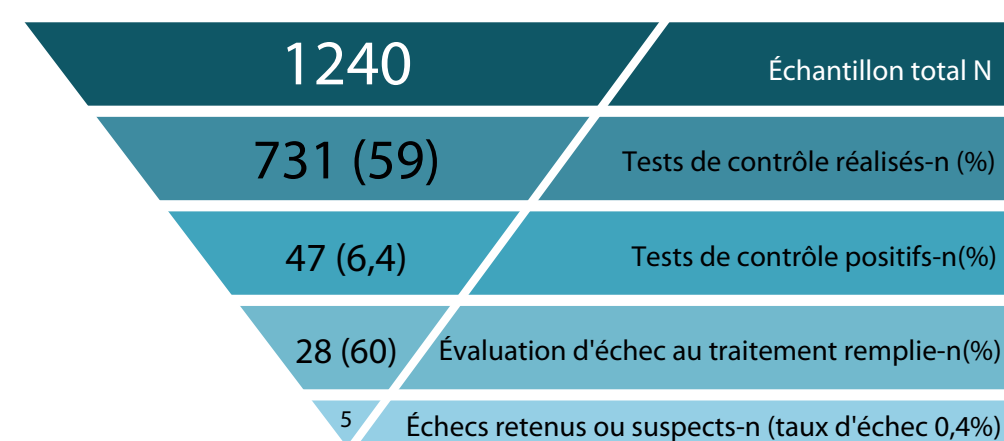
^a Le seuil de résistance défini par une CMI ≥2 mg/L est équivalente au seuil de sensibilité décrit dans le texte (CMI ≤ 1 mg/L)⁶.

^b Test du chi-carré ou test exact de Fisher

La figure 1 présente le nombre et le pourcentage de tests de contrôle réalisés (avec les tests adéquats et dans les bons délais) parmi l'ensemble des épisodes recueillis. La proportion de positifs, et parmi eux le nombre d'évaluations d'échecs de traitement complétées. Après analyse par les auteurs, 5 épisodes ont été classés comme échec de traitement retenu ou suspect, dont 4 infections au pharynx et 2 cas ayant reçu des monothérapies d'azithromycine.

Figure 1

Tests de contrôle et échecs au traitement recensés dans le réseau sentinelle, 2015-2017



Situation 1 : Échec retenu

- HARSAH de 25 ans, Montréal, avec ATCD de chlamydia et gonorrhée au cours de sa vie
- 8 mars 2016 : consulte pour picotement urétral
 - Tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) : urine, gorge, anus sont réalisés, mais aucun traitement n'est administré compte tenu du manque de spécificité des symptômes et de l'absence de signe évocateur à l'examen physique.
- 15 mars 2016 :
 - Bien que les symptômes ne soient plus présents, des prélèvements pour culture sont effectués aux sites positifs par TAAN (sans retarder l'administration du traitement).
 - Un traitement de ceftriaxone 250 mg IM en association avec azithromycine 1g PO est administré.
 - Les résultats de culture s'avèrent positifs aux trois sites (gorge, urètre, anus), avec souche sensible à tous les antibiotiques testés, sauf pour la tétracycline.
- 29 mars 2016 : revient pour la visite planifiée afin d'effectuer des tests de contrôle.
 - Le seul prélèvement positif est un TAAN de la gorge (TAAN anus et urine négatifs; cultures gorge, anus et urètre négatives).
- Du fait des cultures négatives, le médecin conclut à un faux positif. Aucun nouveau traitement n'est prescrit et il n'y a pas de test final négatif.

Légende :

👉 : Les recommandations du guide québécois de dépistage, et des guides d'usage optimal de l'INESSS ont été suivies^{1,2,3,4}.

👎 : Certaines recommandations n'ont pas été suivies.

Références

- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Guides sur le traitement pharmacologique des ITSS. Infection non compliquée à *Chlamydia trachomatis* et infection à *Neisseria gonorrhoeae*. Mise à jour 2018. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/Guide_ITSS-Chlamydia_gonorrhoeae.pdf
- Ministère de la santé et des services sociaux. Guide québécois de dépistage des ITSS «Prélèvements et analyses recommandés en fonction de l'infection recherchée chez les personnes asymptomatiques». Avril 2018. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000102/>
- La culture pour la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* demeure un test de choix en présence de signes ou de symptômes, en plus de faire un prélèvement pour la recherche de *Chlamydia trachomatis* et *N. gonorrhoeae* par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN); Extrait de : Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Guides sur le traitement pharmacologique des ITSS - Approche Syndromique. Avril 2018. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/Guide_ITSS-Syndromes.pdf
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Guides sur le traitement pharmacologique des ITSS. Algorithme décisionnel pour le traitement épidémiologique des partenaires asymptomatiques. Avril 2018. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/INESSS-Algorithme-traitement-ITSS.pdf
- Boissonneault V, Venne S, Fortin C, Lefebvre B, Blouin K, Trudelle A, Labbé, A.-C. (2017) Échecs de traitement d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* au Québec : résultats préliminaires d'une vigie rehaussée. Affiche présentée aux JASP 2017.
- Lefebvre B, Labbé A.-C. Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec. Rapport 2016. Laboratoire de santé publique du Québec. Institut national de santé publique du Québec. Juillet 2018. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2423>

Situation 2 : Réinfection probable

- HARSAH de 53 ans, Montréal
- 25 août 2016 : consulte car informé qu'un de ses partenaires a une infection gonococcique
 - TAAN : urine, gorge (positif) sont réalisés, mais des cultures auraient également dû être faites.
 - Un traitement de ceftriaxone 250 mg IM en association avec azithromycine 1g PO est administré le jour de la première consultation.
- 22 septembre 2016 : revient pour la visite planifiée afin d'effectuer des tests de contrôle.
 - Bien que le patient ait eu entre temps un nouveau contact sexuel avec un partenaire ayant une infection gonococcique pharyngée, le patient refuse d'être traité (comme proposé par le clinicien) avant de connaître le résultat des tests.
 - Le seul prélèvement positif est un TAAN de la gorge (TAAN urine négatif; culture gorge négative).
- 27 septembre 2016 :
 - Revient en suivi du résultat positif : du fait de l'historique rapporté par le patient, on conclut à une réinfection, mais le questionnaire d'évaluation, qui aurait permis à l'équipe de coordination du réseau sentinelle de faire la distinction entre une réinfection et un échec de traitement possible ou probable en fonction des définitions préétablies, n'est pas rempli par le clinicien.
 - Un traitement identique (ceftriaxone 250 mg IM en association avec azithromycine 1g PO) est administré.
- 13 octobre 2016 : Revient pour la visite planifiée afin d'effectuer des tests de contrôle
 - Les prélèvements effectués sont tous négatifs (Culture et TAAN gorge).

Discussion

- Dans le cadre du réseau sentinelle, une souche a été obtenue pour 68 % des épisodes d'infection gonococcique. Certains facteurs qui semblent associés à la résistance à l'azithromycine ont pu être mis en évidence. Aucune souche résistante aux céphalosporines de troisième génération n'a été observée. La proportion de retour pour test de contrôle est bonne.
- Le jumelage des résultats de laboratoire avec les caractéristiques épidémiologiques et cliniques recueillies fournit des informations complémentaires aux systèmes de surveillance actuellement en place. Les associations observées avec la résistance à l'azithromycine en sont un exemple.
- Les principales limites du réseau sentinelle concernent la représentativité de l'échantillon, notamment la surreprésentation des hommes par rapport aux cas déclarés, le nombre modéré de cas féminins et la non-représentation de plusieurs régions. Il sera difficile d'identifier certaines associations, notamment chez les femmes.
- Les deux situations décrites ici sont issues de l'analyse des dossiers avec évaluation d'échec de traitement saisis dans l'application web. On constate que le degré d'adhésion des cliniciens aux recommandations est variable, bien que ces derniers aient bénéficié d'un plus grand nombre de rappels (présentations en personne, feuillets résumés, rappels courriels par les pairs). Le réseau sentinelle constitue un moyen privilégié d'observer l'application des recommandations cliniques provinciales, notamment pour la réalisation des tests de contrôle, les indications de cultures et les traitements.
- Les résultats du réseau sentinelle contribuent à orienter les guides thérapeutiques ainsi que la prise de décision de santé publique. Depuis avril 2018, la recommandation d'utiliser de manière combinée la gentamicine avec l'azithromycine¹ a notamment été influencée par les observations de surreprésentation des monothérapies à l'azithromycine dans les échecs de traitements au Québec (qu'ils soient issus du réseau sentinelle ou de la vigie rehaussée⁶).

Support financier et remerciements

Ce projet est financé par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Membres du comité de pilotage et répondants des cliniques/Directions de santé publique en 2017:

Montréal : Dre Danièle Longpré, Anne-Fanny Vassal, Hermione Gbego, Mariève Beauchemin, Dre Emmanuelle Huchet, Ioannis Vertzagias, Daria Khadir, Catherine Vigneault

Montérégie : Dr Stéphane Roy, Andrée Perreault, Annick Bernatchez

Les auteurs souhaitent remercier tous les cliniciens participant au réseau sentinelle pour leur collaboration, ainsi que les personnes ayant porté le projet au Nunavik: Dre Véronique Morin, Jade Équibet et Faye LeGresley.

Déclarations de conflits d'intérêts : Aucun conflit d'intérêt n'est rapporté.