



Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques de la province de Québec

RAPPORT 2013

Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques de la province de Québec

RAPPORT 2013

Laboratoire de santé publique du Québec

Mai 2014

AUTEURE

Brigitte Lefebvre, Ph. D.

Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

DIRECTION SCIENTIFIQUE

Cécile L. Tremblay, M.D., directrice scientifique

Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Annie-Claude Labbé, M.D.

Présidente du Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI)

Membres du groupe de travail sur la résistance de *N. gonorrhoeae*

Karine Blouin, Ph. D.

Direction des risques biologiques et de la santé
au travail, Institut national de santé publique du
Québec

Claude Fortin, M.D.

Centre hospitalier de l'Université de Montréal-
Hôpital Notre-Dame

Annie-Claude Labbé, M.D.

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Gilles Lambert, M.D.

Direction des risques biologiques et de la santé
au travail, Institut national de santé publique du
Québec

Brigitte Lefebvre, Ph. D.

Laboratoire de santé publique du Québec, Institut
national de santé publique du Québec

Annick Trudelle, M. Sc.

Direction des risques biologiques et de la santé
au travail, Institut national de santé publique du
Québec

Sylvie Venne, M.D.

Service de lutte contre les ITSS, ministère de la
Santé et des Services sociaux

MISE EN PAGE

Kim Bétournay, agente administrative

Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent à l'ensemble du personnel des laboratoires de microbiologie pour l'envoi des souches au Laboratoire de santé publique du Québec de l'Institut national de santé publique du Québec.

Au LSPQ, nous remercions l'équipe de travail du secteur Marqueurs épidémiologiques, particulièrement Nadia Zaïd pour son travail technique ainsi que monsieur Man Hua et son équipe pour la fabrication des milieux de culture nécessaires aux analyses d'identification et de sensibilité aux antibiotiques.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2014
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISSN : 1921-670X (PDF)
ISBN : 978-2-550-71731-7 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2014)

Table des matières

Liste des tableaux.....	III
Liste des figures.....	V
1 Contexte	1
2 Faits saillants de 2013	3
3 Introduction	5
4 Objectifs	7
5 Méthodes	9
5.1 Questionnaires.....	9
5.2 Souches.....	9
5.3 Épreuves de laboratoire.....	9
6 Résultats	11
6.1 Bilan portant sur l'ensemble des données fournies par les laboratoires.....	11
6.2 Description des souches-patients reçues au LSPQ en 2013.....	12
6.3 Bilan des données de sensibilité aux antibiotiques.....	12
6.3.1 Ciprofloxacine.....	12
6.3.2 Céphalosporines de troisième génération.....	12
6.3.3 Azithromycine.....	13
6.3.4 Ertapénème et gentamicine.....	14
7 Discussion et conclusion	15
Références	17
Annexe 1 Les tableaux	21
Annexe 2 Les figures	27
Annexe 3 Programme de surveillance des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – Fiche mensuelle	43

Liste des tableaux

Tableau 1	Concentrations d'antibiotiques testées par dilution en gélose et critères d'interprétation.	23
Tableau 2	Données du programme de surveillance pour l'ensemble des laboratoires du Québec (2005-2013).....	23
Tableau 3	Répartition du nombre total de cas déclarés, du nombre de TAAN en fonction de la RSS du centre hospitalier déclarant en 2013.....	24
Tableau 4	Données de sensibilité aux antibiotiques pour les souches isolées en 2013 (n = 714).....	24
Tableau 5	Souches avec une CMI de 0,12 – 0,25 mg/L à la céfixime pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013	25
Tableau 6	Sensibilité réduite (SR) à la céfixime pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013 selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (2012).....	25
Tableau 7	Sensibilité réduite (SR) à la ceftriaxone pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013 selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (2012).....	25

Liste des figures

Figure 1	Cas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> rapportés au LSPQ par les laboratoires participant au programme de surveillance (1988 à 2013).....	29
Figure 2	Répartition des souches de <i>N. gonorrhoeae</i> isolées en 2013, en fonction du groupe d'âge et du sexe (n = 707).....	30
Figure 3	Distribution des CMI pour la ciprofloxacine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	31
Figure 4	Distribution des CMI pour la ciprofloxacine obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	32
Figure 5	Distribution des CMI pour la céfixime obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	33
Figure 6	Distribution des CMI pour la céfixime obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	34
Figure 7	Distribution des CMI pour la ceftriaxone obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	35
Figure 8	Distribution des CMI pour la ceftriaxone obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	36
Figure 9	Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	37
Figure 10	Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	38
Figure 11	Distribution des CMI pour l'ertapénème obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	39
Figure 12	Distribution des CMI pour l'ertapénème obtenues pour les souches analysées en 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	40
Figure 13	Distribution des CMI pour la gentamicine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714).....	41
Figure 14	Distribution des CMI pour la gentamicine obtenues pour les souches analysées en 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714).....	42

1 Contexte

En 1988, le LSPQ a initié, en collaboration avec le réseau des laboratoires du Québec et le MSSS, un programme de surveillance des gonococcies. Les objectifs du programme sont, d'une part, d'étudier l'évolution de l'infection dans le temps et, d'autre part, de déterminer le profil de sensibilité des souches aux antibiotiques. La surveillance de laboratoire des infections à *N. gonorrhoeae* permet de suivre l'évolution du nombre de cas confirmés, de l'utilisation des différentes méthodes diagnostiques utilisées dans les laboratoires du Québec et de la résistance aux antibiotiques.

Au Québec, toutes les souches de *N. gonorrhoeae* sont sensibles aux antibiotiques recommandés en première intention (céfixime et ceftriaxone). L'émergence de la résistance à l'azithromycine, un antibiotique de second choix, a fait son apparition, mais le taux de résistance est encore faible avec moins de 2 % entre 2008 et 2013. La ciprofloxacine, traitement anciennement utilisé comme premier choix, n'est plus recommandé dû à l'augmentation de la résistance à cet antibiotique. Au Québec, le taux de résistance à cet antibiotique est maintenant d'environ 40 %.

Pour les céphalosporines de troisième génération (C3G) soient la céfixime et la ceftriaxone, on note une diminution de la sensibilité (notion de sensibilité réduite). Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 et 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) s'approchent du seuil de non sensibilité. La proportion des souches possédant une sensibilité réduite aux C3G est stable. En 2011 et 2012, on a observé une légère augmentation des CMI pour la céfixime et une augmentation plus importante pour la ceftriaxone pendant ces mêmes années. Cependant, les CMI pour la céfixime et la ceftriaxone ont régressé en 2013, rejoignant les données de 2010. D'autre part, la proportion de souches de *N. gonorrhoeae* possédant une CMI de 0,12 ou 0,25 mg/L pour la céfixime est similaire entre les femmes et les hommes. Ces données ne supportent donc pas l'approche thérapeutique différentielle selon le sexe, tel que suggéré dans d'autres juridictions.

Depuis les dernières années, l'utilisation des tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) a supplanté la culture pour l'identification de *N. gonorrhoeae*. En 2013, près de 80 % des cas ont été diagnostiqués par TAAN. Cette situation pourrait mettre en péril l'accès à des souches pour la réalisation d'antibiogrammes compromettant ainsi la mise à jour des recommandations thérapeutiques au Québec qui est basée sur des données probantes. Comme les cas de *N. gonorrhoeae* sont en augmentation au Québec, la problématique n'a pas encore atteint un stade critique, mais elle ne saurait tarder sans la mise en place d'actions visant à pallier à la décroissance du nombre de souches cultivées en milieu hospitalier.

Récemment, des souches de *N. gonorrhoeae* XDR (*extensively-drug resistant*) résistantes à la majorité des classes d'antibiotiques ont été retrouvées au Japon et en France. Ce microorganisme est donc maintenant considéré comme une «super bactérie» qui pourrait éventuellement devenir non curable; une situation catastrophique d'un point de vue de santé publique. Dans leur rapport de 2013, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont classé les souches de *N. gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la catégorie « niveau d'urgence élevée ».

Dans un contexte où l'arsenal thérapeutique contre *N. gonorrhoeae* s'essouffle, que le nombre de cas est en progression et que des échecs de traitement aux C3G ont été décrits ailleurs dans le monde, il s'avère impératif de mettre en œuvre un plan d'action permettant de :

- maintenir l'accès aux souches pour la réalisation d'antibiogrammes;
- surveiller les échecs de traitement aux C3G;
- acquérir des données épidémiologiques plus approfondies sur les cas.

2 Faits saillants de 2013

En 2013, le programme de surveillance a permis de mettre en évidence les faits suivants :

- parmi les 90 laboratoires participants, 55 ont rapporté au moins un cas d'infection à *N. gonorrhoeae*;
- le nombre de cas d'infections à *N. gonorrhoeae* rapportés au LSPQ a plus que doublé en 2013 (3024 cas) par rapport à 2006 (1299 cas) pour une incidence provinciale de 37,3 cas/100 000 habitants;
- l'utilisation des TAAN augmente rapidement; la majorité (76 %) des cas ont été détectés par ces épreuves;
- presque la totalité des souches de *N. gonorrhoeae*, soit 714/716 (99,7 %) ont été reçues au LSPQ pour étude des profils de sensibilité aux antibiotiques;
- les souches résistantes à la ciprofloxacine se retrouvent majoritairement (57 %) chez les hommes âgés de 15 à 39 ans;
- la moitié des souches (149/276) résistantes à la ciprofloxacine ont été isolées dans la région de Montréal;
- douze souches (1,7 %) ont été trouvées résistantes à l'azithromycine, dont 10 isolées chez des hommes (6 de la région de Montréal et 4 de la région de la Montérégie);
- aucune souche résistante à la ceftriaxone ou à la céfixime n'a été observée;
- trente-deux souches (4,5 %) possédaient des CMI s'approchant de la valeur seuil de non sensibilité pour la céfixime (0,12 mg/L [n = 29] – 0,25 mg/L [n = 3]);
- une sensibilité réduite à la céfixime (0,25 mg/L) et à la ceftriaxone (0,12 – 0,25 mg/L) ont été identifiées chez 3 souches, respectivement. Une seule souche a présenté une sensibilité réduite pour la céfixime et la ceftriaxone;
- pour la première fois en 2013, une souche avec sensibilité réduite à la céfixime a été identifiée chez une femme;
- la proportion de souches possédant une CMI de 0,12 ou 0,25 mg/L pour la céfixime est similaire entre les femmes et les hommes; le traitement différentiel selon le sexe n'est donc pas supporté par les données québécoises;
- depuis 2012, des données sont disponibles au Québec pour certains antibiotiques alternatifs (ertapénème et gentamicine) en cas de résistance ou contre-indications aux choix habituellement recommandés;
- les données épidémiologiques actuelles sont limitées à l'âge et au sexe des patients. Il serait souhaitable de pouvoir mieux corrélérer les données de laboratoires aux données épidémiologiques et cliniques.

3 Introduction

Le nombre de cas d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* augmente de façon importante depuis quelques années^(2,28,32). Le contrôle des gonococcies représente une priorité et un défi majeur en santé publique. Les programmes de contrôle incluent la prévention, le diagnostic et le traitement des patients et de leur(s) partenaire(s). Le LSPQ a mis sur pied en 1988 un programme provincial de surveillance en laboratoire visant à suivre l'évolution et l'émergence de la résistance aux antibiotiques chez les souches de *N. gonorrhoeae* ainsi qu'à évaluer l'utilisation des TAAN.

En 2006, ce programme a été modifié pour se concentrer sur l'étude des souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la ciprofloxacine en raison de l'importance du problème à travers le monde^(1,14,29,36). La ceftriaxone a alors été ajoutée aux antibiotiques étudiés pour détecter l'émergence de souches de sensibilité réduite ou résistantes à cet antibiotique.

En avril 2008, les épreuves de sensibilité à l'azithromycine ont été ajoutées puisque cet antibiotique représente une alternative de traitement pour les personnes allergiques aux β -lactamines. De plus, la présence de souches avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées à l'azithromycine (≥ 1 mg/L) avait été rapportée aux États-Unis⁽²⁶⁾, en Angleterre⁽³⁹⁾, en Suède⁽²³⁾ et ailleurs dans le monde⁽³⁴⁾.

En 2010, des essais de sensibilité à la céfixime ont été ajoutés puisque des échecs thérapeutiques avaient été décrits et que des souches non sensibles à cet antibiotique ont été identifiées⁽⁴²⁾. La spectinomycine a également été ajoutée puisqu'elle représente une alternative pour le traitement d'infections causées par des souches non sensibles aux céphalosporines de troisième génération (C3G) ou à l'azithromycine.

En 2012, 5 antibiotiques ont été ajoutés au programme de surveillance, soient la pénicilline, la tétracycline, l'ertapénème, la tigécycline et la gentamicine. Bien que la pénicilline et la tétracycline ne soient plus utilisées pour le traitement des infections gonococciques en raison des taux de résistance élevés^(2,14), ces antibiotiques ont été testés afin de dresser un portrait de la situation en suivi à l'arrêt de leur utilisation thérapeutique. Ils ont toutefois été retirés du panel en 2013. L'ertapénème, la tigécycline et la gentamicine ont été intégrés au programme de surveillance en 2012 afin de déterminer les valeurs de CMI pour ces antibiotiques considérés comme des traitements alternatifs en présence de souches éventuellement résistantes aux céphalosporines, à la ciprofloxacine et à l'azithromycine, ou de contre-indication à l'utilisation de ces antibiotiques. En 2013, seuls l'ertapénème et la gentamicine ont été maintenus.

Les données régionales concernant le nombre de cas doivent être interprétées avec prudence compte tenu de l'origine des données qui est basée sur la région sociosanitaire (RSS) des centres hospitaliers déclarant et non sur la RSS de résidence des patients. De plus, il y a un risque de surestimer ou de sous-estimer les nombres dans différentes régions compte tenu que certains centres hospitaliers drainent des cas de régions périphériques. En effet, le formulaire de déclaration du LSPQ ne permet pas de distinguer les cas testés pour un centre d'une autre RSS ce qui complexifie l'analyse des données. De plus, la définition de nouveau cas utilisé dans le fichier des Maladies à déclaration obligatoire (MADO) (1 cas/patient/14 jours) est différente de celle retrouvée dans le formulaire du LSPQ (1 cas/patient/7 jours). Cette différence peut expliquer le nombre plus élevé de cas retrouvé dans le fichier du LSPQ, comparativement à ce qui est retrouvé dans le fichier MADO.

Le rapport de surveillance met l'accent sur les résultats obtenus en 2013 et présente également une comparaison des résultats obtenus pour les années 2010, 2011, 2012 et 2013.

4 Objectifs

Le programme de surveillance en laboratoire de *N. gonorrhoeae* a pour objectifs de :

- documenter l'incidence des gonococcies de façon complémentaire au système de Maladies à déclaration obligatoire;
- mesurer l'étendue de l'utilisation des tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN);
- déterminer les taux de résistance à la ciprofloxacine;
- surveiller l'émergence de la résistance aux C3G;
- surveiller l'émergence de la résistance à l'azithromycine;
- obtenir des données québécoises pour des antibiotiques considérés comme des alternatives de traitement potentiel (ertapénème et gentamicine).

5 Méthodes

5.1 Questionnaires

Chaque laboratoire participant remplit une fiche mensuelle (annexe 3) sur laquelle sont inscrits le nombre total de cas d'infection à *N. gonorrhoeae* détectées durant la période et le nombre de cas détectés uniquement par un TAAN. Le nombre de cas d'infections est déduit en soustrayant le nombre de cas détectés uniquement par TAAN du nombre total de cas. Selon la définition utilisée au LSPQ, l'intervalle utilisée jusqu'en décembre 2013 pour définir un cas était de 7 jours. Ce critère est différent de celui mentionné dans le Guide de saisie MAD0 qui utilise le critère de 1 cas par 14 jours pour définir un nouveau cas. En 2014, la fiche mensuelle du LSPQ a été modifiée; la définition de nouveau cas a été changée à 14 jours.

5.2 Souches

Avant 2010, seules les souches non sensibles à la ciprofloxacine, aux C3G, à l'azithromycine ou ayant des caractéristiques particulières ou isolées chez les enfants de ≤ 16 ans faisaient l'objet de la surveillance. Depuis 2010, le LSPQ demande aux laboratoires de microbiologie du Québec de lui faire parvenir toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées (1 souche/patient/7 jours). Cette mesure a été prise afin d'éviter tout biais de sélection des souches qui pourrait limiter la possibilité de détecter de nouveaux profils de résistance.

Les laboratoires de microbiologie doivent s'assurer que toutes les souches cliniques de *N. gonorrhoeae* soient testées pour leur sensibilité aux C3G et aux quinolones, soit dans leur institution ou dans un autre laboratoire hospitalier, avant de les acheminer au LSPQ.

5.3 Épreuves de laboratoire

Les souches de *N. gonorrhoeae* ont été analysées afin de déterminer leur sensibilité à 6 antibiotiques (azithromycine, céfixime, ceftriaxone, ciprofloxacine, ertapénème et gentamicine) par la méthode de dilution en gélose selon les standards du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)^(15,16). Les concentrations testées sont présentées au tableau 1.

Les critères d'interprétation utilisés sont ceux du CLSI, lorsque disponibles. Les valeurs seuils utilisées pour l'azithromycine sont celles publiées par Tapsall *et al.*, 1998⁽³⁸⁾. Aucun critère d'interprétation n'est disponible pour l'ertapénème et la gentamicine. La définition de sensibilité réduite pour les C3G utilisée est celle de l'Organisation mondiale de la Santé⁽⁴⁶⁾.

De plus, dans le cadre du programme de surveillance canadien, les souches non sensibles à l'azithromycine, à la ciprofloxacine, à la céfixime ou à la ceftriaxone, ainsi que celles isolées chez les enfants doivent être envoyées au Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg pour une caractérisation plus détaillée (profil plasmidique et détection des gènes de résistance).

6 Résultats

6.1 Bilan portant sur l'ensemble des données fournies par les laboratoires

En 2013, 90 laboratoires de microbiologie, répartis dans toutes les RSS, ont participé au programme et rapporté un total de 3024 cas de gonorrhée (tableau 2). Parmi ces laboratoires, 35 (38,9 %) n'ont détecté aucun cas, 15 (16,7 %) en ont détecté de 1 à 5 cas, 9 (10,0 %) en ont détecté entre 6 et 10 cas et 31 (34,4%) en ont détecté plus de 10 cas.

Tel qu'illustré à la figure 1, le nombre de cas de gonococcies rapporté au LSPQ avait diminué de 82 % entre 1988 et 1996 (2349 à 423). Cependant, il a augmenté de façon soutenue depuis 1997, passant de 485 cas en 1997 à 3024 cas en 2013, ce qui représente une hausse de 524 %.

En parallèle avec le programme de surveillance du LSPQ, la surveillance effectuée dans le cadre des MADO met aussi en évidence la progression de l'infection gonococcique au Québec. En 2013, une incidence globale de 32,8 cas /100 000 habitants a été observée, constituant une augmentation de 54 % par rapport au taux de 2008 (21,1/100 000) et de 333 % par rapport à 1997 (7,8/100 000).

En 2013, la proportion de cas diagnostiqués uniquement par un TAAN était de 76,3 % (tableau 2). La proportion d'infections diagnostiquées par TAAN a triplé depuis 2005 (25,6 %). Le tableau 3 présente le nombre de cas rapportés au LSPQ, selon la technique de détection utilisée et en fonction de la RSS des centres déclarants.

Plusieurs éléments peuvent expliquer la différence entre les cas rapportés au LSPQ par les laboratoires et le fichier MADO soient :

- Au niveau régional (fichier MADO), les cas sont déclarés selon la région de résidence du patient et non au niveau de la RSS du laboratoire qui a effectué l'analyse. Dans le formulaire du LSPQ, les cas sont rapportés selon la RSS du laboratoire déclarant.
- La définition d'un nouveau cas est différente entre le formulaire du LSPQ (1 cas/patient/7 jours) et la définition nosologique MADO (1 cas/patient/14 jours).
- Il est possible que certains laboratoires aient omis de déclarer leur cas à la santé publique de résidence du patient.
- Présence de doublons rapportés par les laboratoires dans le formulaire du LSPQ.

Par exemple, un laboratoire peut rapporter un cas détecté par culture et envoyer la souche à un autre laboratoire pour antibiogramme. Le second laboratoire rapporte aussi le cas au LSPQ. Ainsi, les deux laboratoires déclarent le même cas.

Il est probable que certains laboratoires rapportent les résultats de TAAN qui ont été faits dans un autre laboratoire et que les deux rapportent ces résultats au LSPQ.

Dans un contexte où on peut avoir plusieurs résultats positifs pour un même patient, il est aussi possible que certains laboratoires rapportent les différents résultats positifs (culture positive et TAAN positif) au lieu de rapporter un seul résultat par patient.

- Certains tests faits auprès de personnes résidant en dehors du Québec peuvent avoir été rapportés dans le formulaire du LSPQ contrairement à ce qui est déclaré dans MADO.

Afin de pallier à certains de ces éléments problématiques, des précisions ont été apportées au nouveau formulaire de 2014.

6.2 Description des souches-patients reçues au LSPQ en 2013

En 2013, 714 souches de *N. gonorrhoeae* ont été reçues au LSPQ pour étude des profils de sensibilité aux antibiotiques. Les laboratoires ont rapporté 716 cas confirmés par culture. Le LSPQ a donc réalisé un antibiogramme sur la majorité des souches (99,7 %) isolées au Québec.

Les souches de gonocoques ont été isolées chez 192 (26,9 %) femmes et 515 (72,1 %) hommes; le sexe du patient n'était pas disponible pour 7 souches. Chez les femmes, les échantillons avaient été prélevés au niveau du col (158), de la gorge (30) ou de l'anus (4). Chez les hommes, les échantillons provenaient de l'urètre (353), de la gorge (82), de l'anus (78) ou de liquide articulaire (1). Pour une souche isolée chez un homme, le site de prélèvement était inconnu. Il importe toutefois de rappeler ici que le LSPQ demande aux laboratoires d'acheminer une souche/patient/7 jours et que, lorsque plus d'une culture est positive, le choix du site est fait de façon aléatoire par le laboratoire. L'âge moyen des femmes était de 24 ans (médiane 22, écart 3 à 55 ans) et celui des hommes de 32 ans (médiane 29, écart 16 à 70 ans). Globalement, l'âge moyen des cas était de 30 ans (médiane 27 ans).

6.3 Bilan des données de sensibilité aux antibiotiques

La surveillance englobe l'étude des profils de sensibilité aux antibiotiques utilisés dans le traitement de la gonorrhée soit comme premier choix, soit comme alternative. Les données de sensibilité aux divers antibiotiques testés sont présentées au tableau 4.

6.3.1 CIPROFLOXACINE

De 1995 à 2003, seulement quelques souches résistantes à la ciprofloxacine (1 à 24 souches) étaient détectées annuellement. À partir de 2004, il y a eu une augmentation importante du nombre de souches résistantes avec une tendance à la hausse au cours des années subséquentes.

La figure 2 illustre la répartition des souches de *N. gonorrhoeae* en fonction du groupe d'âge et du sexe des patients. On remarque que près de la moitié des souches (364/714, 51,0 %) ont été isolées chez des hommes âgés de 20 à 39 ans. Près de 60 % des souches non sensibles à la ciprofloxacine (158/276, 57,2 %) sont isolées chez des hommes âgés de 15 à 39 ans.

La figure 3 illustre la distribution des CMI pour la ciprofloxacine pour les souches analysées en 2013. Près de 40 % des souches étaient résistantes à cet antibiotique. La comparaison avec les données de surveillance pour 2010, 2011, 2012 et 2013 démontrent que la distribution des CMI pour la ciprofloxacine est demeurée relativement stable (figure 4).

La majorité des souches résistantes se retrouvent dans la RSS 06 mais elles sont aussi présentes dans 12 autres régions du Québec, et particulièrement en Montérégie et au Nunavik.

6.3.2 CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION

Bien que la littérature rapporte la présence de souches non sensibles à la ceftriaxone ou à la céfixime^(14,36,37,42,44), de telles souches n'ont jamais été identifiées au LSPQ depuis le début de la surveillance. Toutefois, 4,5 % des souches (n = 32) avaient des CMI à la céfixime variant de 0,12 à 0,25 mg/L, des valeurs se rapprochant du seuil de non sensibilité ($\geq 0,5$ mg/L) (figure 5). Ces souches ont été retrouvées chez 23 hommes (4,5 %) et 9 femmes (4,7 %) (tableau 5). Bien que la notion de sensibilité réduite ne soit pas universellement définie, l'analyse des données présentée dans le présent rapport se base sur les critères publiés par l'Organisation mondiale de la Santé en 2012⁽⁴⁶⁾.

Les analyses ont démontré que 3 souches (0,4 %) possédaient une sensibilité réduite à la céfixime. Deux souches ont été isolées chez des hommes (0,4 %) et 1 souche chez une femme (0,5 %) (tableau 6). De plus, 3 souches (0,4 %) possédaient une sensibilité réduite à la ceftriaxone (figure 7). Ces souches ont été isolées chez des hommes (0,6 %) (tableau 7). Seulement une souche présentait une sensibilité réduite aux deux C3G testées avec une CMI de 0,12 mg/L pour la ceftriaxone et de 0,25 mg/L pour la céfixime.

Alors que le CLSI utilise la valeur seuil de $\geq 0,5$ mg/L pour définir la zone de non sensibilité pour la ceftriaxone et la céfixime, l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) utilise plutôt un seuil de $\geq 0,25$ mg/L. En se basant sur ce critère européen, 3 souches auraient été considérées résistantes à la céfixime en 2013.

Les données démontrent qu'il n'y a pas d'augmentation de la proportion des souches de sensibilité réduite à la céfixime (0,2 % en 2010, 0,8 % en 2011 et 0,5 % en 2012, 0,4 % en 2013) et à la ceftriaxone (0,1 % en 2010, 0,1 % en 2011, 0,4 % en 2012 et 0,4 % en 2013) (tableaux 6 et 7).

L'analyse des CMIs pour la céfixime a démontré une légère augmentation des CMIs au cours des années 2011 et 2012 (figure 6) et une augmentation plus importante pour la ceftriaxone pendant ces mêmes années (figure 8). En 2013, les CMIs pour la céfixime et la ceftriaxone ont reculé, rejoignant les données de 2010.

6.3.3 AZITHROMYCINE

En 2008, toutes les souches testées ($n = 173$) étaient sensibles à l'azithromycine. En 2009, parmi les 322 souches testées, 1 souche a été trouvée très résistante avec une CMI supérieure à 256 mg/L. Cette souche avait été isolée chez un patient de la région de Montréal. En 2010, 11 souches (1,2 %) ont été trouvées résistantes (≥ 2 mg/L) à l'azithromycine avec des CMIs variant de 4 à 16 mg/L. Ces souches ont été isolées chez des hommes âgés entre 16 et 55 ans (moyenne 30 ans); tous ces cas résidaient dans la région métropolitaine et ses environs. En 2011, 1 % des souches testées ($n = 8$) sont avérées résistantes à l'azithromycine. Ces souches ont été principalement isolées chez des hommes de la région de Montréal ($n = 5$), mais également chez 2 femmes. Une souche a été identifiée chez un patient de la région du Saguenay–Lac-St-Jean. L'âge moyen des patients était de 29 ans (écart de 30 à 44 ans). En 2012, 13 souches (1,7 %) ont démontrées une résistance à l'azithromycine. Ces souches ont été isolées majoritairement (77 %) chez des hommes de la région de Montréal. Les autres souches résistantes ont été isolées chez une femme de Montréal, un homme de la région de Laval et un homme de la région du Bas-Saint-Laurent. L'âge moyen des patients était de 32 ans (écart de 21 à 49 ans).

En 2013, 12 souches (1,7 %) ont démontrées une résistance à l'azithromycine (figure 9). Dix souches ont été isolées chez des hommes (6 de la région de Montréal et 4 de la région de la Montérégie). Les deux autres souches proviennent de femmes de la région de Montréal. L'âge moyen des patients était de 27 ans (écart de 20 à 48 ans).

L'analyse des CMIs pour l'azithromycine n'a pas démontré d'augmentation des CMIs au cours des années (figure 10). La majorité des souches ont une CMI de 0,5 mg/L pour cet antibiotique. Tel que mentionné précédemment, en l'absence de critères d'interprétation définis par le CLSI, le LSPQ utilise les critères de Tapsall *et al.*, 1998⁽³⁸⁾ soit un seuil de ≥ 2 mg/L pour définir la résistance. Ces critères diffèrent de ceux utilisés par l'EUCAST ($R \geq 1$ mg/L)⁽¹⁸⁾. En appliquant les critères d'interprétation de l'EUCAST, 15,3 % des souches auraient été considérées résistantes à cet antibiotique.

6.3.4 ERTAPÉNÈME ET GENTAMICINE

Puisqu'aucun critère d'interprétation n'existe pour l'ertapénème et la gentamicine, il est impossible d'évaluer la proportion de souches résistantes. Les essais de sensibilité aux antibiotiques ont toutefois permis d'établir les écarts pour ces antibiotiques : $\leq 0,004$ à $0,25$ mg/L pour l'ertapénème (figure 11) et 2 à 16 mg/L pour la gentamicine (figure 13). Les CMI pour l'ertapénème et la gentamicine sont comparables pour 2012 et 2013 (figures 12 et 14). En utilisant les critères du CLSI des entérobactéries⁽¹⁶⁾, seulement 10 % des souches seraient sensibles à la gentamicine (82 % intermédiaire et 8 % résistante) et la totalité des souches serait sensibles à l'ertapénème.

7 Discussion et conclusion

La recrudescence des infections à *N. gonorrhoeae* observée au Québec a aussi été observée au Canada et aux États-Unis^(2,7,22,28,45). En effet, le nombre de cas d'infections gonococciques a augmenté de façon progressive et soutenue au Canada, passant de 6189 cas en 2000 à 11 399 cas en 2011, ce qui représente une augmentation de 84 %. Le taux est passé de 20,1 à 33,1 cas pour 100 000 habitants durant cette même période⁽³⁾. La gonorrhée touche principalement les jeunes adultes canadiens âgés de 15 à 29 ans⁽⁷⁾.

La surveillance provinciale en laboratoire a permis de démontrer l'augmentation rapide et importante des taux de résistance aux fluoroquinolones de 2004 à 2006. Des observations similaires ont été rapportées dans plusieurs provinces, états et pays^(2,32,33,43,45). Le développement de la résistance à la ciprofloxacine a forcé l'utilisation des C3G pour le traitement des gonococcies^(4,13,20,37). Toutefois, la résistance à cette classe d'antibiotique est en émergence dans le monde⁽¹⁰⁾.

Au Canada, on observe une augmentation graduelle des concentrations minimales inhibitrices pour la ceftriaxone et la céfixime. La CMI modale (CMI la plus fréquemment retrouvée) pour la céfixime est passée de 0,016 mg/L en 2006 à 0,125 mg/L en 2010. Pour sa part, la CMI modale pour la ceftriaxone est passée de 0,016/0,032 mg/L en 2006 à 0,063 mg/L en 2010⁽⁶⁾. Toutes les souches testées (n = 6052) dans le cadre du programme de surveillance canadien (2006-2010) étaient sensibles à la ceftriaxone (CMI ≤ 0,25 mg/L) et 2 souches (1 en 2007 et 1 en 2008) étaient non sensibles à la céfixime (CMI = 0,5 mg/L)⁽⁶⁾. Une autre étude canadienne a démontré une augmentation des CMIs modales pour les C3G dans le temps⁽²⁵⁾. Au Québec, une augmentation des CMIs pour les C3G a également été observée en 2011 et 2012, particulièrement pour la ceftriaxone.

Jusqu'à présent, aucune des souches caractérisées au LSPQ n'a été trouvée résistante à la ceftriaxone et/ou à la céfixime. Toutefois, quelques souches ont démontré une sensibilité réduite à la céfixime (0,2 % en 2010, 0,8 % en 2011, 0,5 % en 2012 et 0,4 % en 2013). Dans une plus faible proportion, d'autres souches ont démontré une sensibilité réduite à la ceftriaxone (0,1 % en 2010, 0,1 % en 2011, 0,4 % en 2012 et 0,4 % en 2013).

Une étude canadienne a mis en évidence une augmentation de souches de *N. gonorrhoeae* de sensibilité réduite aux C3G. Des altérations au niveau des gènes *penA*, *mtrR* et *porb1B* (modification de *penB*) sont d'importants facteurs chez ces souches⁽²⁴⁾. Pour le moment, le programme de surveillance du LSPQ n'inclut pas de typage moléculaire des gènes de résistance.

Les données québécoises démontrent que la proportion de souches possédant une CMI de 0,12 ou 0,25 mg/L pour la céfixime est similaire entre les femmes et les hommes. Les données recueillies ne supportent donc pas le traitement différentiel selon le sexe au Québec. Il serait toutefois utile d'approfondir ce constat en améliorant le programme de surveillance, afin de permettre d'associer d'éventuelles données d'enquêtes épidémiologiques aux données de laboratoire.

En plus de l'augmentation des CMIs pour les C3G, des échecs de traitement ont été rapportés pour ces antibiotiques^(21,35,41,42). Le guide de traitement pharmacologique de l'infection à *N. gonorrhoeae* publié par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a tenu compte de ces données pour mettre à jour les recommandations québécoises sur l'antibiothérapie⁽¹⁹⁾. Ainsi, depuis janvier 2012, les posologies de la céfixime et de la ceftriaxone sont 2 fois plus élevées que le traitement recommandé auparavant. Les recommandations thérapeutiques québécoises actuelles sont différentes de celles émises au Canada⁽⁵⁾ et ailleurs dans le monde^(11,12,27), où l'usage de céfixime

est limité ou non suggéré. Il devient donc important de réfléchir à la mise en place d'un système de surveillance des échecs au traitement au Québec.

Des isolats de *N. gonorrhoeae* avec une sensibilité réduite à l'azithromycine ont été décrits aux États-Unis⁽¹⁴⁾, en Europe⁽¹⁷⁾, au Canada⁽²⁾ et dans plusieurs autres pays^(8,9). De plus, des échecs de traitement de la gonorrhée utilisant l'azithromycine ont été rapportés^(21,38,47). La mise en évidence de souches non sensibles à l'azithromycine renforce la pertinence de surveiller l'évolution de la résistance à cet antibiotique. Il est important de poursuivre la surveillance afin de suivre l'émergence de la résistance, en particulier aux C3G et à l'azithromycine. La surveillance est d'autant plus pertinente que ces antibiotiques sont recommandés (en premier choix ou comme alternative) pour le traitement des infections gonococciques et que des souches résistantes ont déjà été identifiées en Asie^(30,31) et en France⁽⁴⁰⁾.

L'utilisation des TAAN est maintenant largement répandue et toujours en croissance. Néanmoins, l'augmentation importante du nombre de cas de gonococcies et du nombre de souches isolées permet encore l'accès au matériel nécessaire pour les études phénotypiques et génotypiques de résistance. Bien que cette situation soit préoccupante, le nombre de souches disponibles est, pour le moment, suffisant pour assurer une surveillance de la résistance aux antibiotiques. Toutefois, il est nécessaire de s'assurer que des cultures de gonocoque continuent à être réalisées afin que des souches soient disponibles pour le suivi des profils de sensibilité aux antibiotiques au Québec. La représentativité régionale sera importante à évaluer considérant que les souches peuvent être plus difficiles à obtenir pour les régions nordiques, dû à l'éloignement. De plus, certaines régions détectent plus de 75 % de leurs cas par TAAN. Ainsi, il faudra s'assurer d'un accès à la culture dans ces régions.

En conclusion, la surveillance de la résistance aux antibiotiques du gonocoque est essentielle afin de supporter les interventions de santé publique. Puisque le Québec utilise un traitement innovateur (céfixime 800 mg), la surveillance des échecs thérapeutiques aux C3G est cruciale et un plan d'action doit être développé. Il est également primordial de maintenir la capacité de culture de *N. gonorrhoeae* afin d'être en mesure de réaliser les essais de sensibilité aux antibiotiques.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. 2006. Actualités en épidémiologie : résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la ciprofloxacine au Canada.
2. Agence de la santé publique du Canada. 2010. Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2008.
3. Agence de la santé publique du Canada. 2013. Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae*. Rapport sommaire annuel de 2012.
4. Agence de la santé publique du Canada. 2006. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement.
5. Agence de la santé publique du Canada. 2011. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Mise à jour des directives sur la gestion des infections gonococciques.
6. Agence de la santé publique du Canada. 2012. National surveillance of antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* annual summary 2010.
7. Agence de la santé publique du Canada. 2012. Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2009.
8. Australian government, Departement of health and ageing. 2010. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South east asian regions 2007-2008. Annual report.
9. Australian government, Departement of health and ageing. 2008. Annual report of the Australian gonococcal surveillance programme (AGSP).
10. Barry, P. M. and J. D. Klausner. 2009. The use of cephalosporins for gonorrhea: the impending problem of resistance. Expert opinion on pharmacotherapy. 10:555-577.
11. Bignell, C. and M. Fitzgerald. 2011. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. Int. J. STD AIDS 22:541-547.
12. Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections. MMWR. 61:590-594.
13. Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR. 56:332-336.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Sexually transmitted disease surveillance 2007 supplement. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2007.
15. CLSI. 2012. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; ninth edition. Wayne, Pennsylvania. M07-A9.
16. CLSI. 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. Wayne, Pennsylvania. M100-S23.

17. European Centre for Disease Prevention and Control. 2008. Summary report of *N. gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility surveillance results. European gonococcal antimicrobial surveillance programme.
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2014. Clinical breakpoints for bacteria. Version 4.0.
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2012. Guide de traitement pharmacologique sur les ITSS - Infection à *Chlamydia trachomatis* et infection à *Neisseria gonorrhoeae*.
20. Institut national de santé publique du Québec. 2006. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement - complément québécois.
21. Ison, C. A., J. Hussey, K. N. Sankar, J. Evans, and S. Alexander. 2011. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill.* 16:pii:19833.
22. Jayaraman, G. C. 2006. Sub-regional variations in the epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in a large urban region in Alberta, Canada: results from spatial analyses using routinely collected surveillance data. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 32:29-38.
23. Lundback, D., H. Fredlund, T. Berglund, B. Wretling, and M. Unemo. 2006. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae*-identification of the first presumed Swedish transmission chain of an azithromycin-resistant strain. *APMIS.* 114:67-71.
24. Martin, I., P. Sawatzky, V. Allen, L. Hoang, B. Lefebvre, N. Mina, T. Wong, and M. Gilmour. 2012. Emergence and characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibilities to ceftriaxone and cefixime in Canada: 2001-2010. *Sex. Transm. Dis.* 39:316-323.
25. Martin, I. E., G. C. Jayaraman, T. Wong, G. Liu, M. Gilmour, and Canadian Public Health Laboratory Network. 2011. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Canada: 2000-2009. *Sex. Transm. Dis.* 38:892-898.
26. McLean, C. A., S. A. Wang, G. L. Hoff, L. Y. Dennis, D. L. Trees, J. S. Knapp, L. E. Markowitz, and W. C. Levine. 2004. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex. Transm. Dis.* 31:73-78.
27. Melbourne Sexual Health Centre. Melbourne Sexual Health Centre Treatment guidelines - Gonorrhoeae. 2012. http://www.mshc.org.au/Portals/6/uploads/man_guide/2012/Gonococcal_Infec_Jun_12.pdf.
28. Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2013. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec. Année 2012 et projections 2013.
29. Ng, L. K., P. Sawatzky, I. E. Martin, and S. Booth. 2002. Characterization of ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Canada. *Sex. Transm. Dis.* 29:780-788.
30. Ohnishi, M., D. Golparian, K. Shimuta, T. Saika, S. Hoshina, K. Iwasaku, S. Nakayama, J. Kitawaki, and M. Unemo. 2011. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55:3538-3545.
31. Ohnishi, M., T. Saika, S. Hoshina, K. Iwasaku, S. Nakayama, H. Watanabe, and J. Kitawaki. 2011. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 17:148-149.

32. Ota, K. V., F. Jamieson, D. N. Fisman, K. E. Jones, I. E. Tamari, L. K. Ng, L. Towns, P. Rawte, A. Di Prima, T. Wong, and S. E. Richardson. 2009. Prevalence of and risk factors for quinolone resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Ontario. *Canadian Medical Association Journal*. 180:287-290.
33. Sarwal, S. T., T. Wong, C. Sevigny, and L. K. Ng. 2003. Increasing incidence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 168:872-873.
34. Sosa, J., S. Ramirez-Arcos, M. Ruben, H. Li, R. Llanes, A. Llop, and J. A. Dillon. 2003. High percentages of resistance to tetracycline and penicillin and reduced susceptibility to azithromycin characterize the majority of strain types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Cuba, 1995-1998. *Sex. Transm. Dis.* 30:443-448.
35. Tapsall, J., P. Read, C. Carmody, C. Bourne, S. Ray, A. Limnios, T. Sloots, and D. Whiley. 2009. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *Journal of Medical Microbiology*. 58:683-687.
36. Tapsall, J. W. 2009. Multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Canadian Medical Association Journal*. 180:268-269.
37. Tapsall, J. W. 2009. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 22:87-91.
38. Tapsall, J. W., T. R. Shultz, E. A. Limnios, B. Donovan, G. Lum, and B. P. Mulhall. 1998. Failure of azithromycin therapy in gonorrhoea and dis correlation with laboratory test parameters. *Sex. Transm. Dis.* 25:505-508.
39. UK health protection agency. 2007. The gonococcal resistance to antimicrobials surveillance programme (GRASP). Annual report 2006.
40. Unemo, M., D. Golparian, R. Nicholas, M. Ohnishi, A. Gallay, and P. Sednaoui. 2012. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel *penA* mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:1273-1280.
41. Unemo, M., D. Golparian, A. Stary, and A. Eigentler. 2011. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro. Surveillance*. 16:pil:19998.
42. Unemo, M., D. Golparian, G. Syversen, D. F. Vestrheim, and H. Moi. 2010. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro. Surveillance*. 15:pil:19721.
43. Wang, S. A., A. B. Harvey, S. M. Conner, A. A. Zaidi, J. S. Knapp, W. L. Whittington, R. C. del, F. N. Judson, and K. K. Holmes. 2007. Antimicrobial resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resistance. *Ann. Intern. Med.* 147:81-88.
44. Whiley, D. M., E. A. Limnios, S. Ray, T. P. Sloots, and J. W. Tapsall. 2007. Diversity of *penA* alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:3111-3116.
45. Workowski, K. A., S. M. Berman, and J. M. Douglas, Jr. 2008. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann. Intern. Med.* 148:606-613.

46. World Health Organization. 2012. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*.
47. Young, H., A. Moyes, and A. McMillan. 1997. Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int. J. STD AIDS*. 8:299-302.

Annexe 1

Les tableaux

Tableau 1 Concentrations d'antibiotiques testées par dilution en gélose et critères d'interprétation.

Antibiotiques	Concentrations testées (mg/L)	Critères d'interprétation en mg/L		
		S	I	R
Azithromycine	0,016 – 64	≤ 1	----	≥ 2
Céfixime	0,001 – 1	≤ 0,25	----	----
Ceftriaxone	0,001 – 0,5	≤ 0,25	----	----
Ciprofloxacine	0,002 – 16	≤ 0,06	0,12 – 0,5	≥ 1
Ertapénème	0,004 – 8	Aucun critère d'interprétation		
Gentamicine	0,03 – 64			

Tableau 2 Données du programme de surveillance pour l'ensemble des laboratoires du Québec (2005-2013)

Surveillance de <i>N. gonorrhoeae</i>	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Total des cas rapportés	936	1299	1423	1880	2047	2319	2460	2520	3024
Cas détectés uniquement par TAAN	240 (25,6 %)	416 (32,0 %)	539 (37,9 %)	846 (45,0 %)	1088 (53,2 %)	1219 (52,6 %)	1415 (57,5 %)	1682 (66,7 %)	2308 (76,3 %)
Cas confirmés par culture	696 (74,4 %)	883 (68,0 %)	884 (62,1 %)	1034 (55,0 %)	959 (46,8 %)	1100 (47,4 %)	1045 (42,5 %)	838 (33,3 %)	716 (23,7 %)
Souches reçues au LSPQ	286	485	512	348	322	920	797	772	714

Données basées sur la période du 1er janvier au 31 décembre et sur la date de prélèvement (1 souche/patient dans un délai de 7 jours). Lorsqu'un cas est identifié à la fois par TAAN et par culture, le cas est comptabilisé dans la catégorie « culture ». À partir de 2010, le LSPQ a demandé aux laboratoires de microbiologie médicale du Québec de lui acheminer toutes les souches de gonocoque. Auparavant, seulement les souches résistantes à la ciprofloxacine étaient incluses dans le programme de surveillance.

Tableau 3 Répartition du nombre total de cas déclarés, du nombre de TAAN en fonction de la RSS du centre hospitalier déclarant en 2013

RSS	Données MADO 2013 selon la RSS de résidence du patient*	Données rapportés au LSPQ par les laboratoires				
		Nombre total de cas	Cas détectés par TAAN		Cas détectés par culture	
			Nombre	%	Nombre	%
01 – Bas-Saint-Laurent	6	9	8	88,9	1	11,1
02 – Saguenay–Lac-St-Jean	17	26	18	69,2	8	30,8
03 – Capitale-Nationale	115	153	129	84,3	24	15,7
04 – Mauricie et Centre-du-Québec	38	41	38	92,7	3	7,3
05 – Estrie	27	46	44	95,7	2	4,3
06 – Montréal	1377	2029	1593	78,5	436	21,5
07 – Outaouais	62	30	26	86,7	4	13,3
08 – Abitibi-Témiscamingue	24	11	0	0,0	11	100,0
09 – Côte-Nord	4	4	3	75,0	1	25,0
10 – Nord-du-Québec	0	0	0	0,0	0	0,0
11 – Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	7	5	0	0,0	5	100,0
12 – Chaudière-Appalaches	14	11	6	54,5	5	45,5
13 – Laval	130	106	101	95,3	5	4,7
14 – Lanaudière	98	59	46	78,0	13	22,0
15 – Laurentides	121	94	77	81,9	17	18,1
16 – Montérégie	275	169	74	43,8	95	56,2
17 – Nunavik	286	230	144	62,6	86	37,4
18 – Terres-Cries-de-la-Baie-James	44	1	1	100,0	0	0,0
Total	2646	3024	2308	76,3	716	23,7

RSS : région sociosanitaire.

* Source : Fichier MADO, extraction du Portail de l'Info-centre de l'INSPQ le 24 juillet 2014 et communication personnelle, Sylvie Venne.

Tableau 4 Données de sensibilité aux antibiotiques pour les souches isolées en 2013 (n = 714)

Antibiotiques	Pourcentage			Étendue des CMI (mg/L)
	S	I	R	
Ciprofloxacine	60,4	1,0	38,6	0,004 – > 16
Azithromycine	98,3	-----	1,7	0,03 – 16
Céfixime	100	0	0	≤ 0,001 – 0,25
Ceftriaxone	100	0	0	≤ 0,001 – 0,12
Ertapénème	Aucun critère d'interprétation			≤ 0,004 – 0,25
Gentamicine				2 – 16

Tableau 5 Souches avec une CMI de 0,12 – 0,25 mg/L à la céfixime pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013

Céfixime 0,12 – 0,25 mg/L	Hommes	Femmes	Total
2010	5,8 % (39/673)	9,7 % (24/247)	6,8 % (63/920)
2011	9,9 % (55/554)	9,6 % (23/239)	9,8 % (78/793)*
2012	4,0 % (22/545)	3,6 % (8/222)	3,9 % (30/767)*
2013	4,5 % (23/515)	4,7 % (9/192)	4,5 % (32/707)*
Total	6,1 % (139/2287)	7,1 % (64/900)	6,4 % (203/3187)

* Sexe du patient inconnu pour 4 souches en 2011, 5 souches en 2012 et 7 souches en 2013.

Tableau 6 Sensibilité réduite (SR) à la céfixime pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013 selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (2012)

SR céfixime 0,25 mg/L	Hommes	Femmes	Total
2010	0,3 % (2/673)	0 % (0/247)	0,2 % (2/920)
2011	1,1 % (6/554)	0 % (0/239)	0,8 % (6/793)*
2012	0,7 % (4/545)	0 % (0/222)	0,5 % (4/767)*
2013	0,4 % (2/515)	0,5 % (1/192)	0,4 % (3/707)*
Total	0,6 % (14/2287)	0,1 % (1/900)	0,5 % (15/3187)

* Sexe du patient inconnu pour 4 souches en 2011, 5 souches en 2012 et 7 souches en 2013.

Tableau 7 Sensibilité réduite (SR) à la ceftriaxone pour les souches de 2010, 2011, 2012 et 2013 selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (2012)

SR ceftriaxone 0,12 – 0,25 mg/L	Hommes	Femmes	Total
2010	0,1 % (1/673)	0 % (0/247)	0,1 % (1/920)
2011	0,2 % (1/554)	0 % (0/239)	0,1 % (1/793)*
2012	0,6 % (3/545)	0 % (0/222)	0,4 % (3/767)*
2013	0,6 % (3/515)	0 % (0/192)	0,4 % (3/707)*
Total	0,4 % (8/2287)	0 % (0/900)	0,3 % (8/3187)

* Sexe du patient inconnu pour 4 souches en 2011, 5 souches en 2012 et 7 souches en 2013.

Annexe 2

Les figures

Figure 1 Cas de *Neisseria gonorrhoeae* rapportés au LSPQ par les laboratoires participant au programme de surveillance (1988 à 2013)

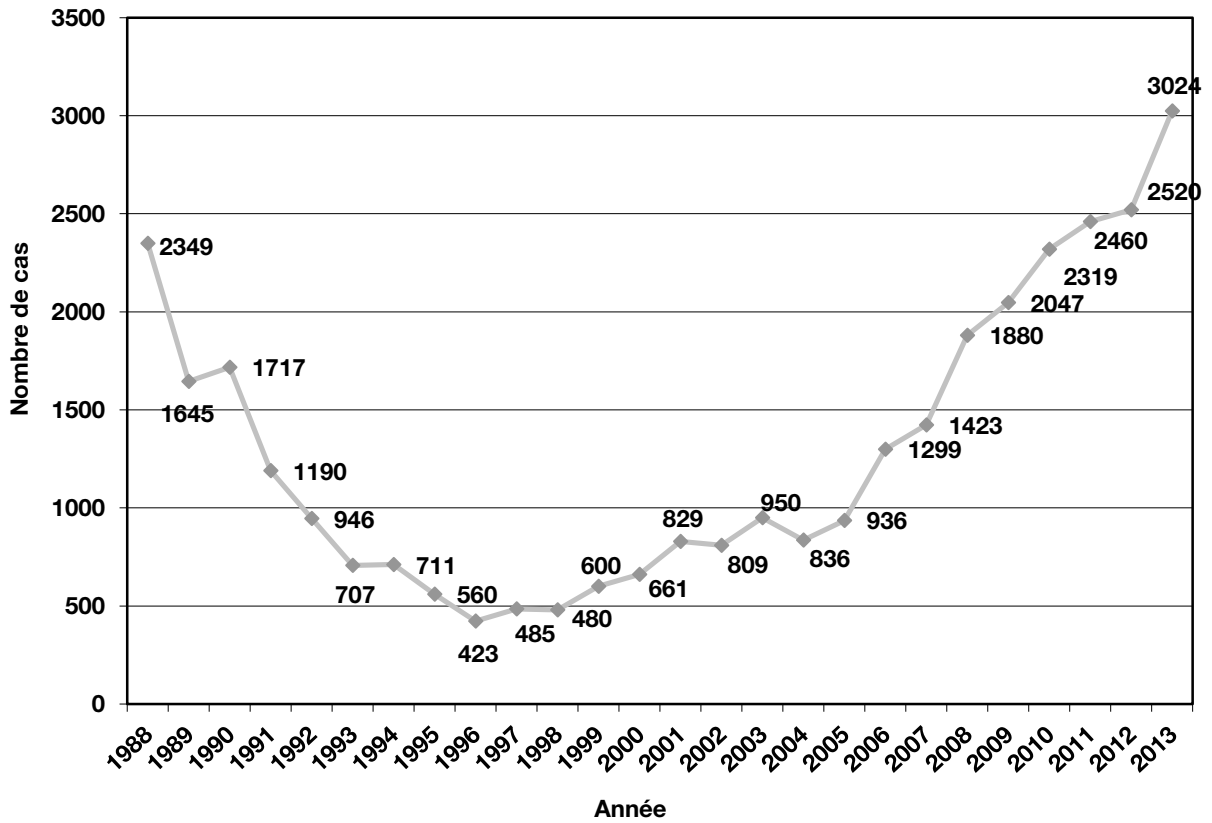
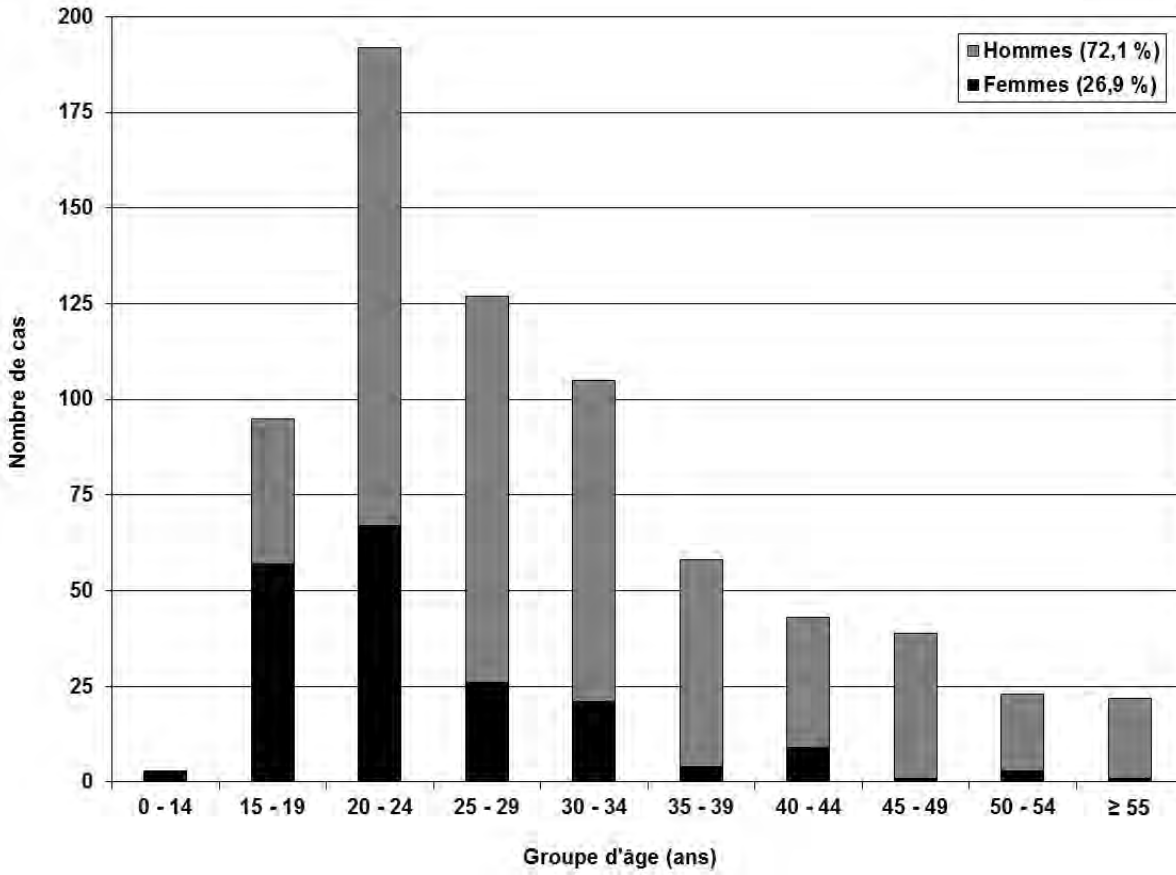
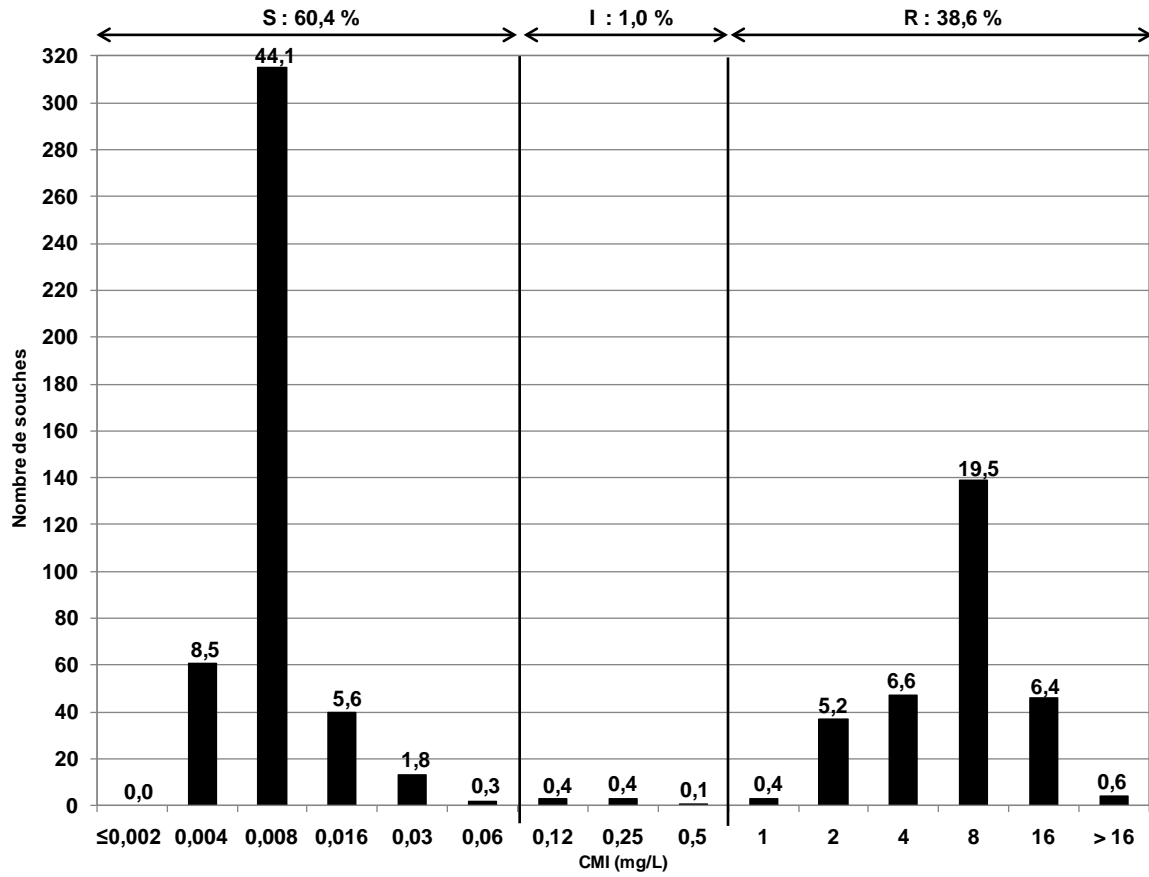


Figure 2 Répartition des souches de *N. gonorrhoeae* isolées en 2013, en fonction du groupe d'âge et du sexe (n = 707)



Note : L'âge et le sexe n'étaient pas disponibles pour 7 cas.

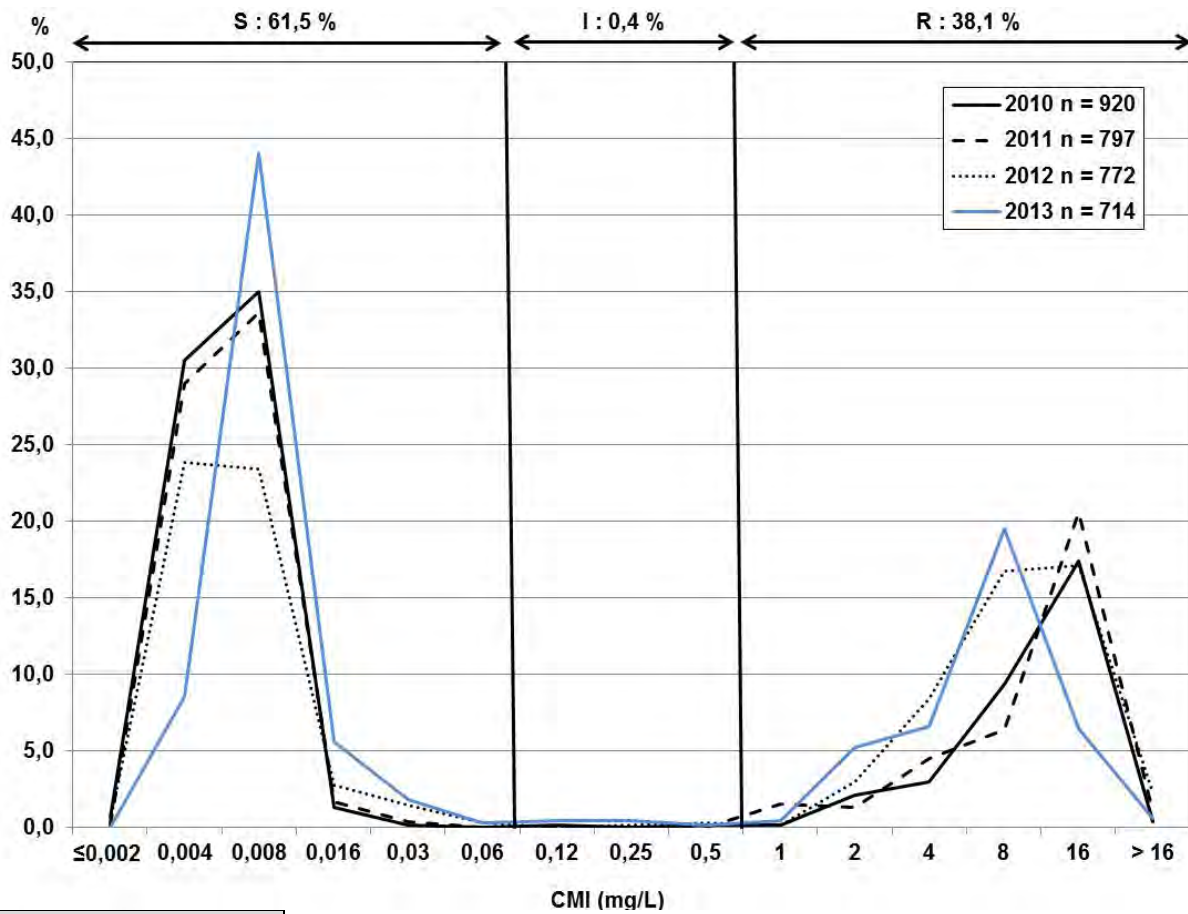
Figure 3 Distribution des CMI pour la ciprofloxacine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souches avec cette CMI.

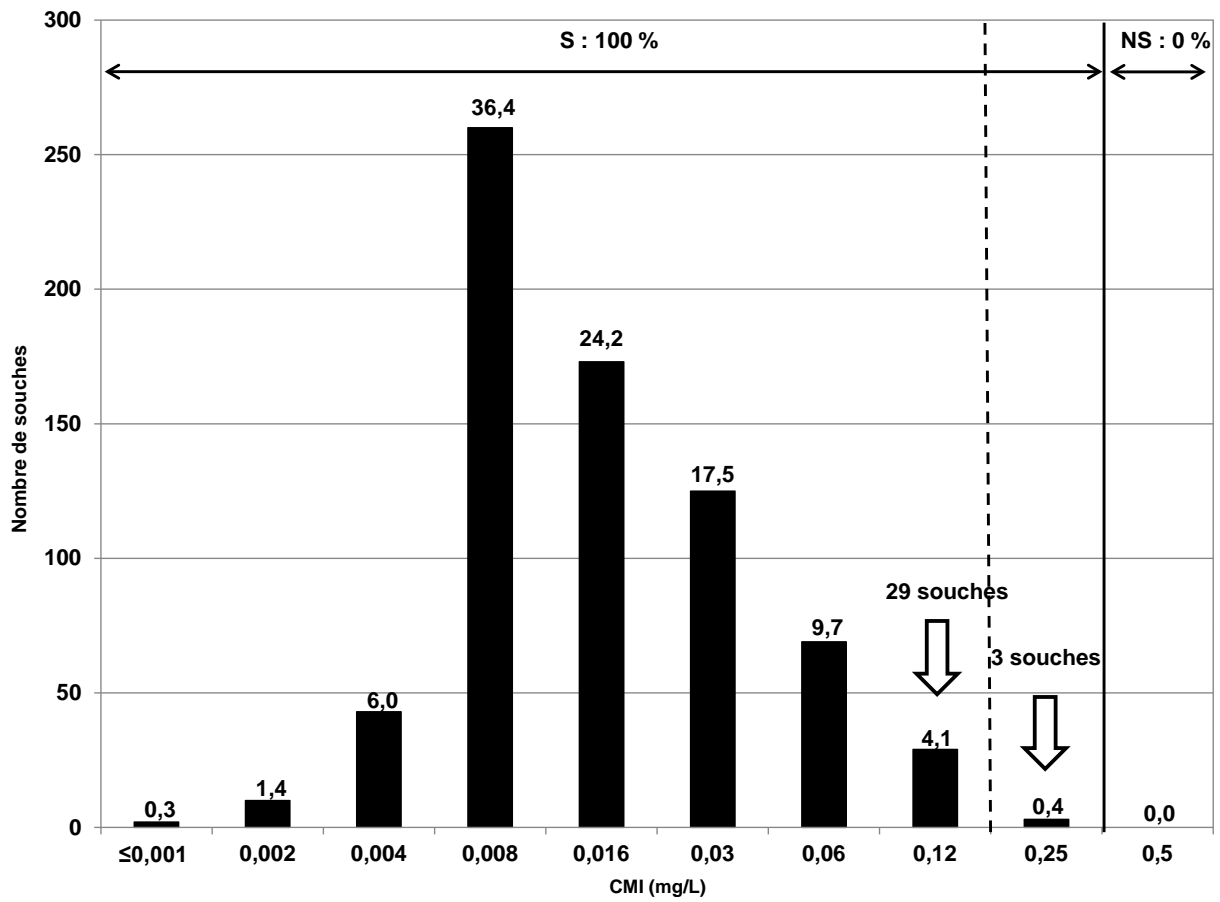
Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

Figure 4 Distribution des CMI pour la ciprofloxacine obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)



Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

Figure 5 Distribution des CMI pour la céfixime obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souches avec cette CMI. La ligne pointillée représente les critères de l'EUCAST (S ≤ 0,12 mg/L et R ≥ 0,25 mg/L).

Légende	
S	Sensible
NS	Non sensible

Figure 6 Distribution des CMI pour la céfixime obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)

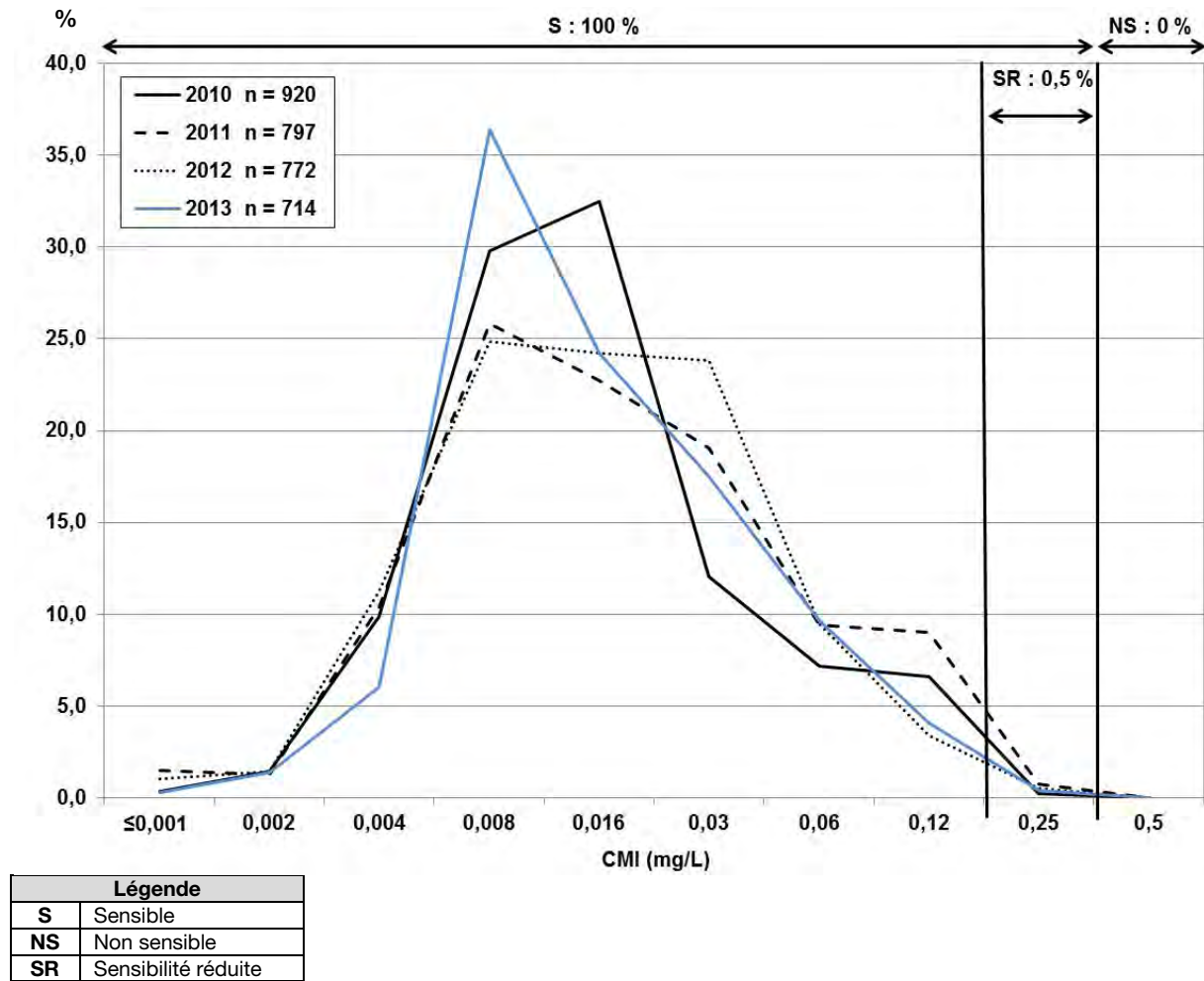
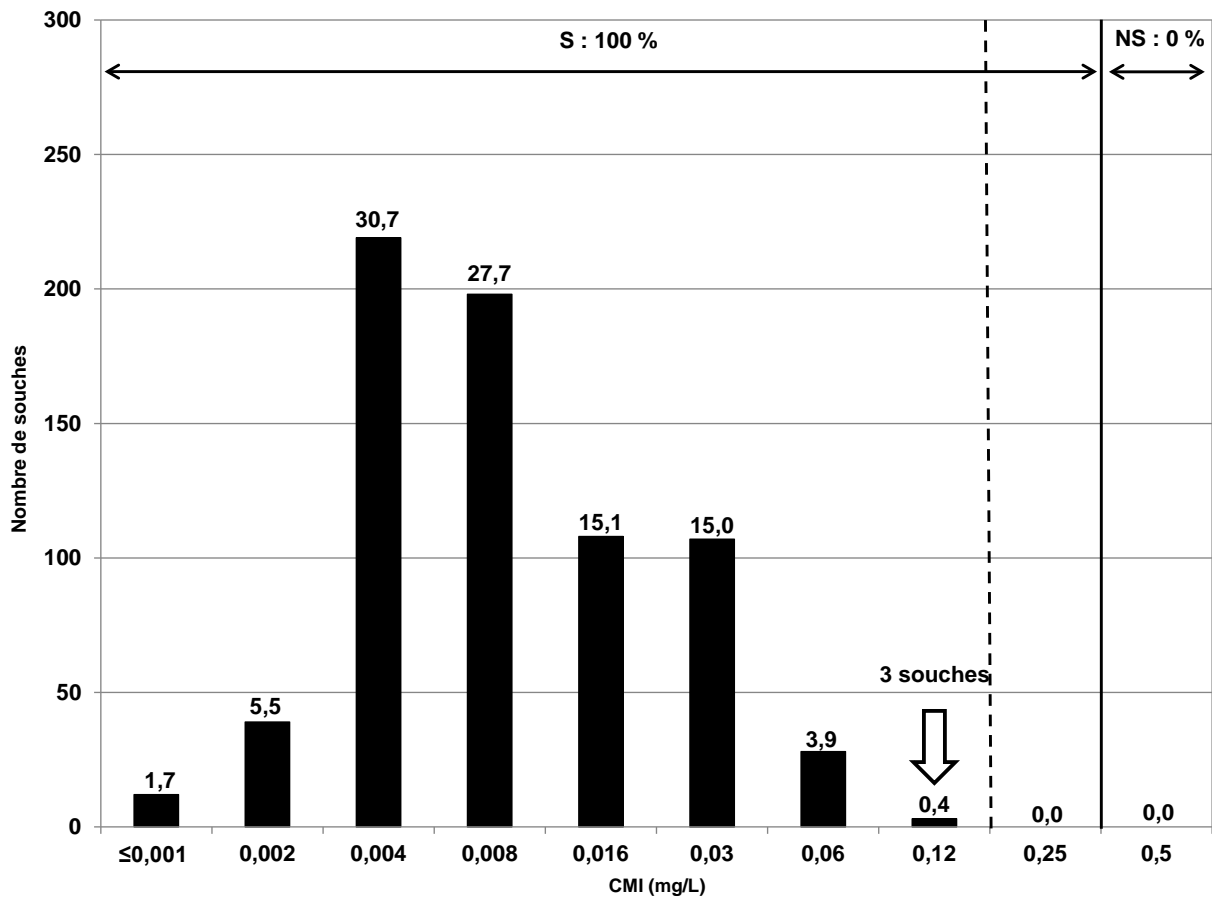


Figure 7 Distribution des CMI pour la ceftriaxone obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souche avec cette CMI. La ligne pointillée représente les critères de l'EUCAST (S ≤ 0,12 mg/L et R ≥ 0,25 mg/L).

Légende	
S	Sensible
NS	Non sensible

Figure 8 Distribution des CMI pour la ceftriaxone obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)

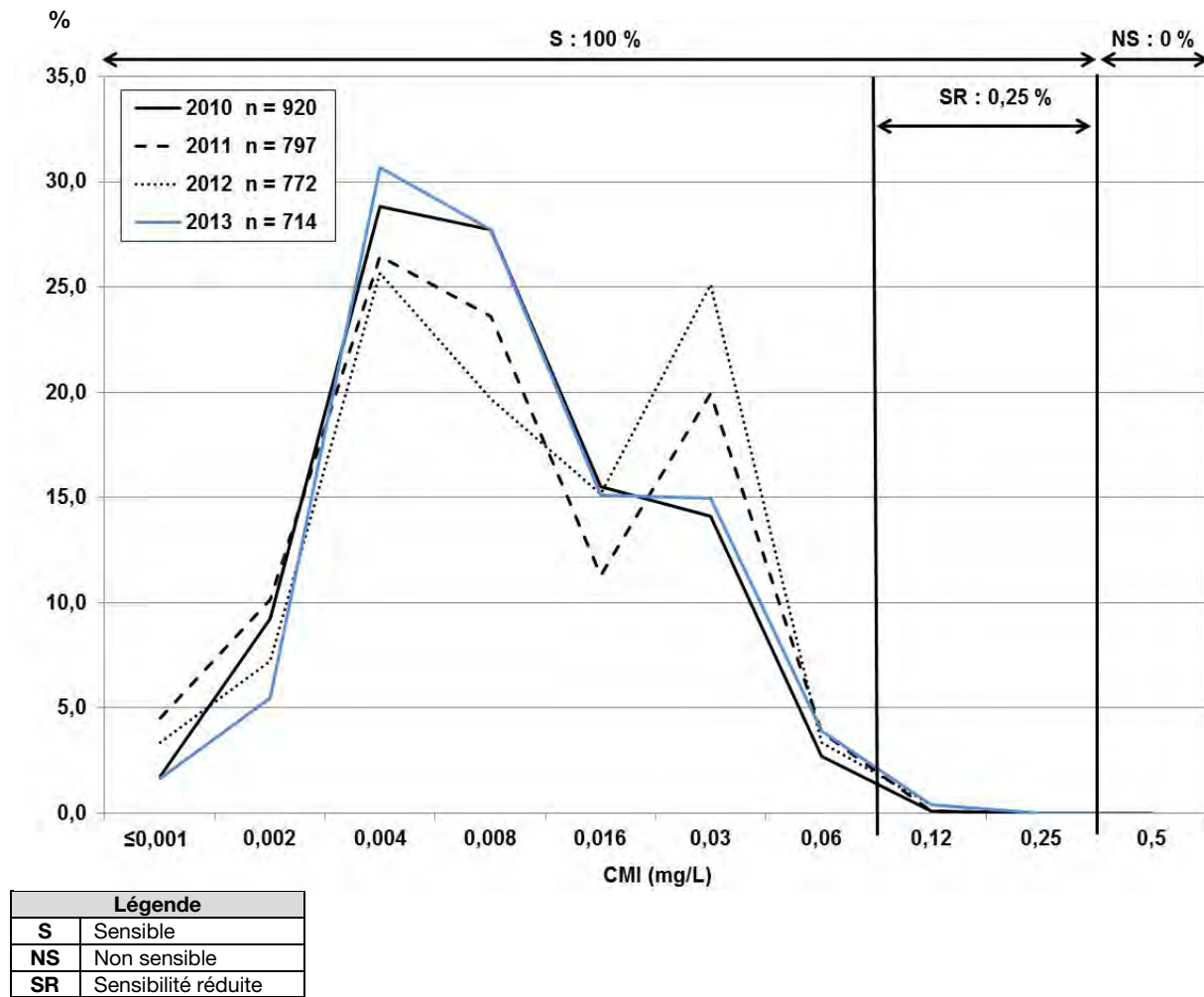
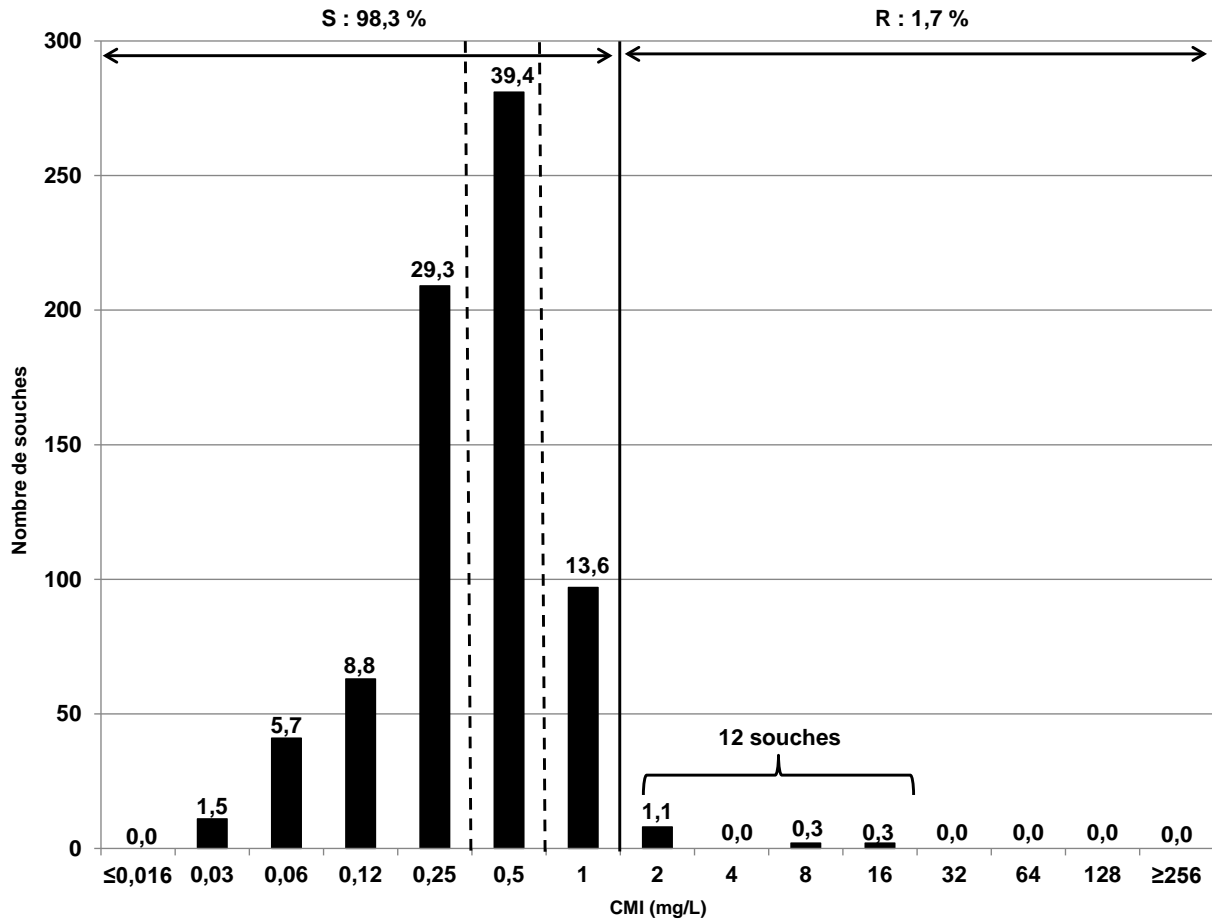


Figure 9 Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souches avec cette CMI. Résultats présentés selon les critères d'interprétation de Tapsall *et al.*, 1998. La ligne pointillée représente les critères de l'EUCAST (S ≤ 0,25 mg/L, I = 0,5 mg/L et R ≥ 1 mg/L).

Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

Figure 10 Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2010 (n = 920), 2011 (n = 797), 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)

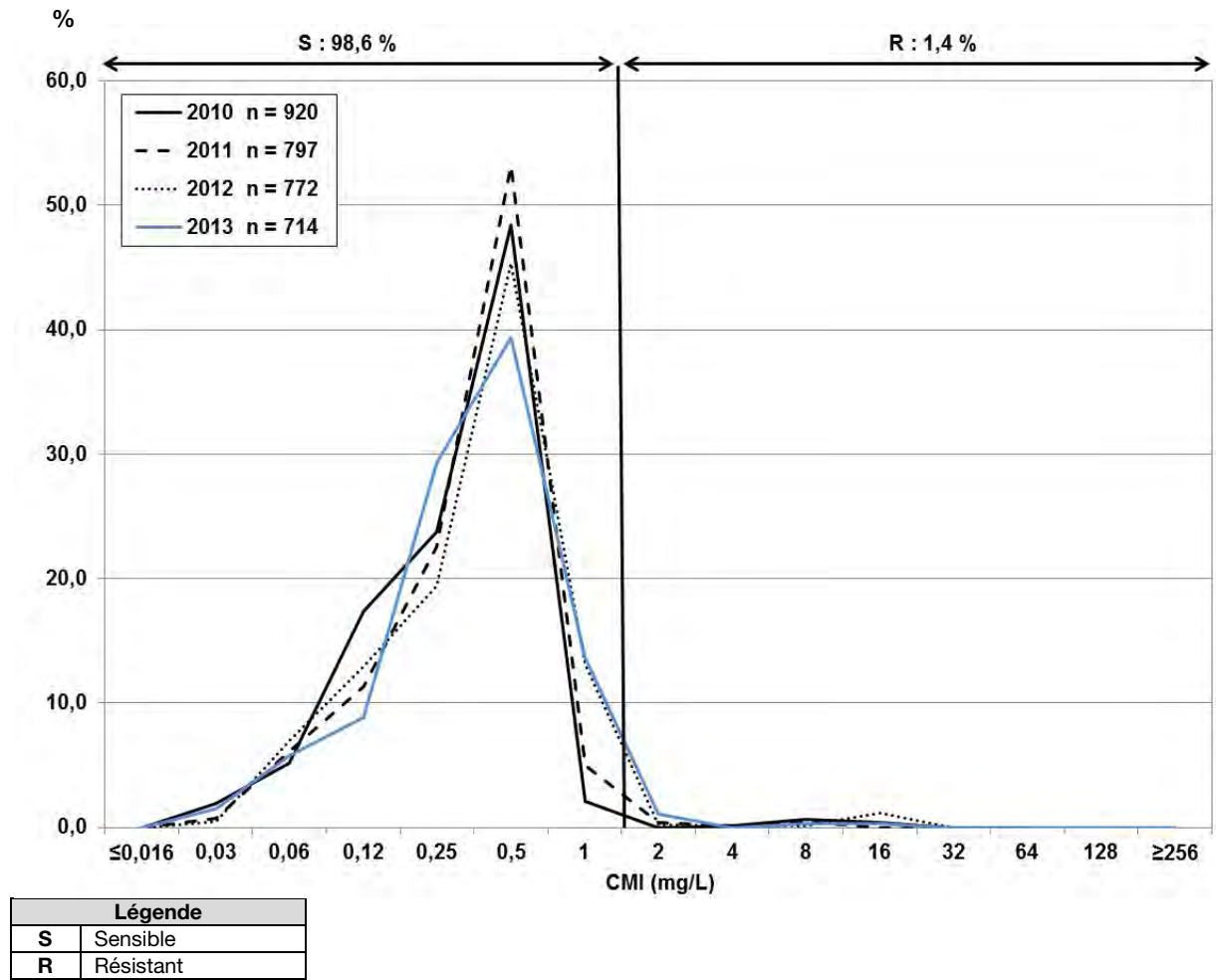
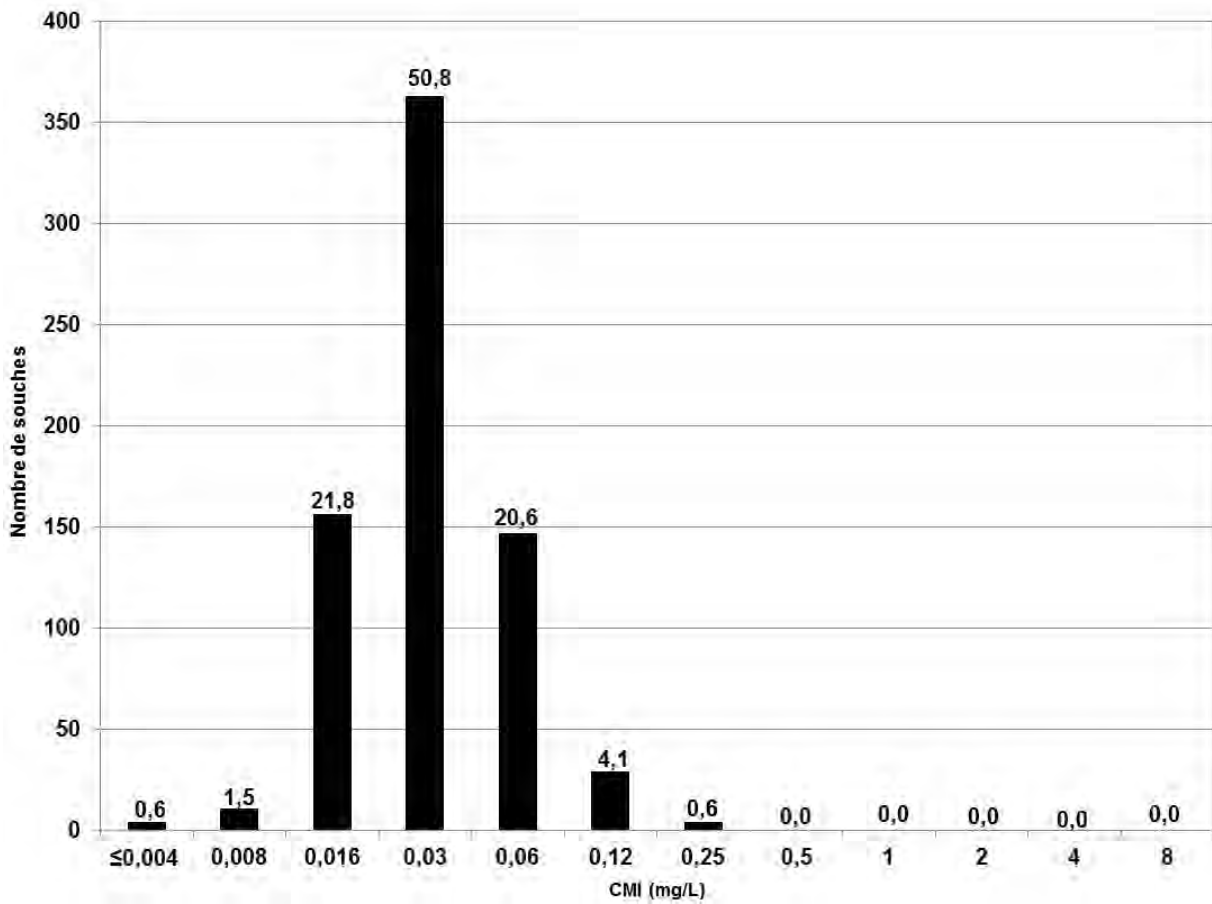


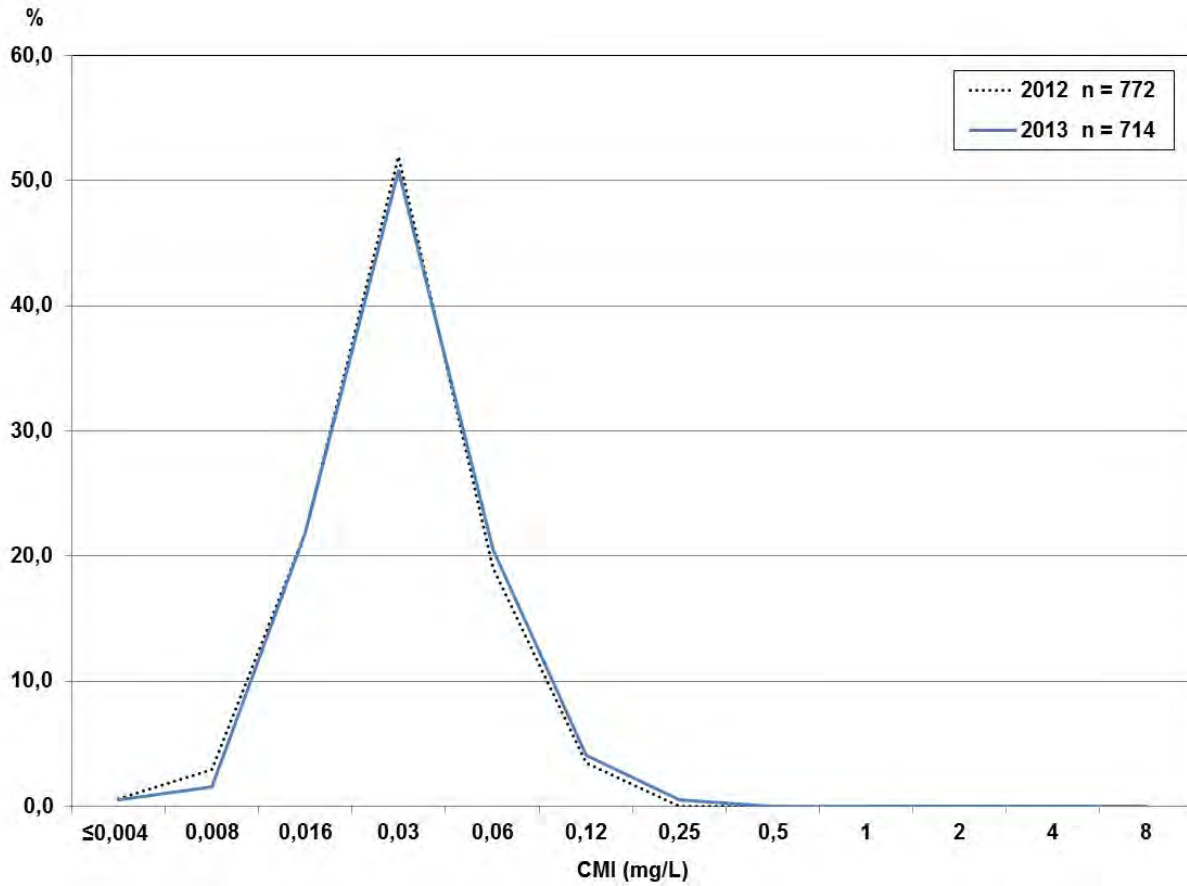
Figure 11 Distribution des CMI pour l'ertapénème obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souche avec cette CMI. Aucun critère d'interprétation disponible. Critères du CLSI pour les entérobactéries : S : ≤ 0,5 mg/L, I : 1 mg/L, R : ≥ 2 mg/L.

Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

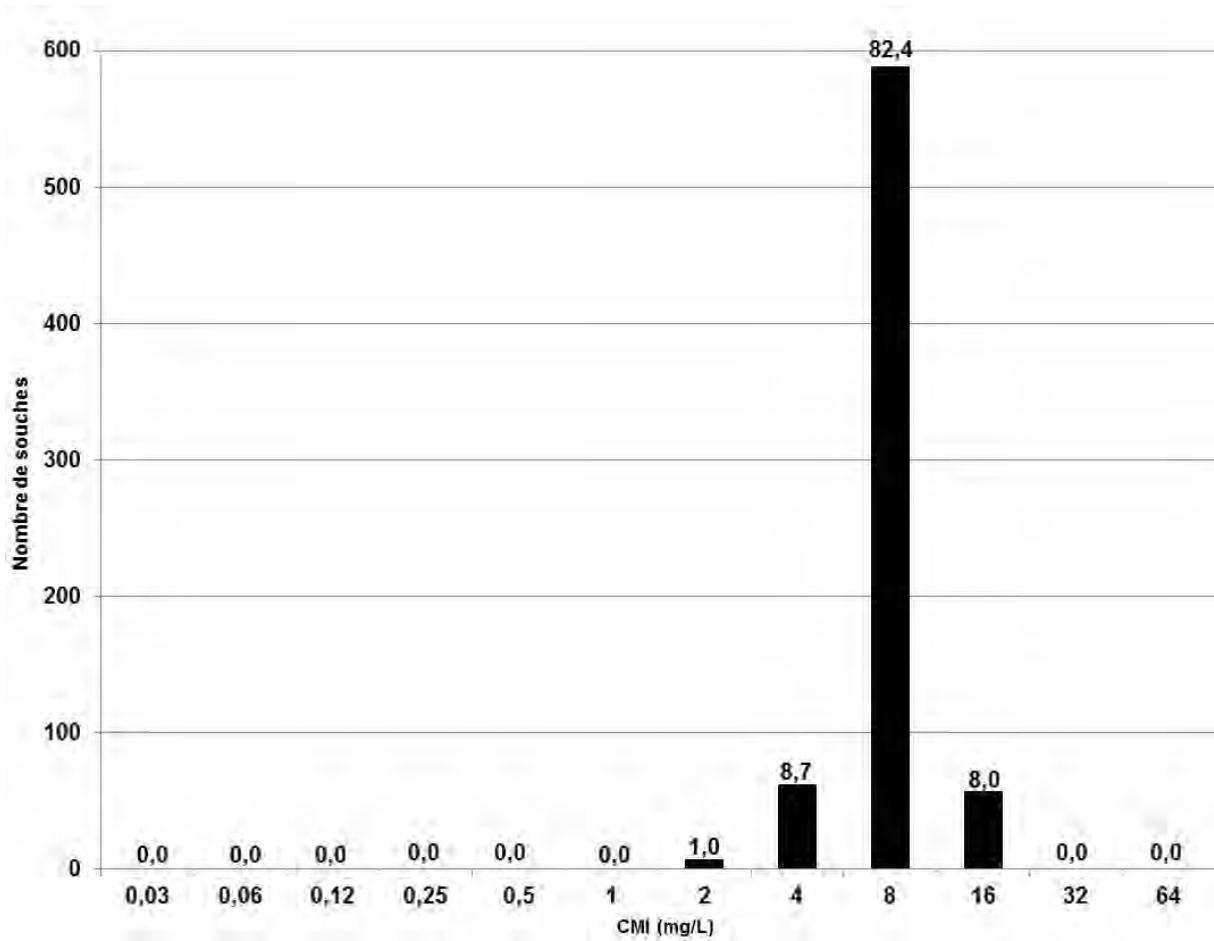
Figure 12 Distribution des CMI pour l'ertapénème obtenues pour les souches analysées en 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)



Note : Aucun critère d'interprétation disponible. Critères du CLSI pour les entérobactéries : S : ≤ 0,5 mg/L, I : 1 mg/L, R : ≥ 2 mg/L.

Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

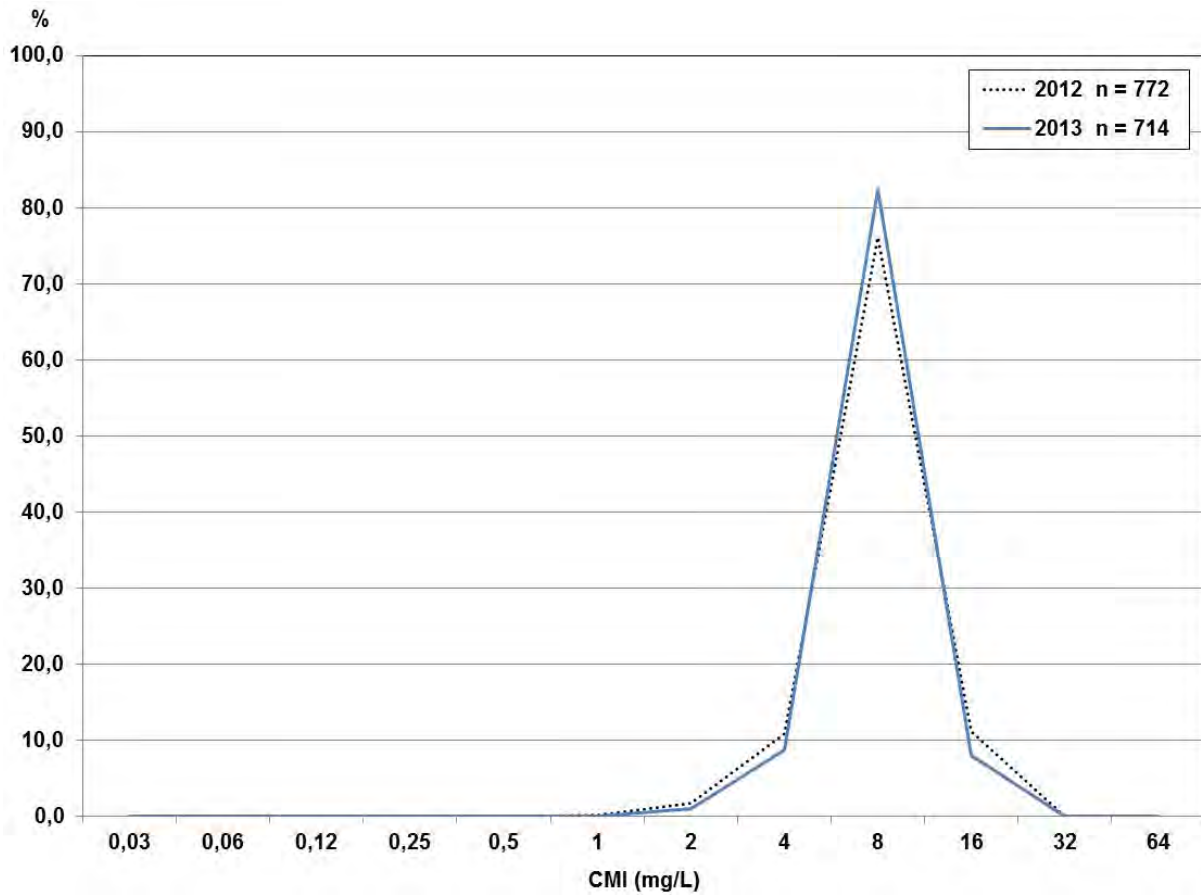
Figure 13 Distribution des CMI pour la gentamicine obtenues pour les souches analysées en 2013 (n = 714)



Note : Les chiffres situés au-dessus des histogrammes représentent le pourcentage de souche avec cette CMI. Aucun critère d'interprétation disponible. Critères du CLSI pour les entérobactéries : S : ≤ 4mg/L, I : 8 mg/L, R : ≥ 16 mg/L.

Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

Figure 14 Distribution des CMI pour la gentamicine obtenues pour les souches analysées en 2012 (n = 772) et 2013 (n = 714)



Note : Aucun critère d'interprétation disponible. Critères du CLSI pour les entérobactéries : S : ≤ 4 mg/L, I : 8 mg/L, R : ≥ 16 mg/L.

Légende	
S	Sensible
I	Intermédiaire
R	Résistant

Annexe 3

**Programme de surveillance
des souches de *Neisseria gonorrhoeae* – Fiche mensuelle**

Nom du centre : _____

No. du centre : _____



Programme de surveillance de *Neisseria gonorrhoeae* 2013

Périodes	11	12	13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Date de fin de la période (2013)	9 fév.	9 mars	31 mars	4 mai	1 juin	29 juin	27 juillet	24 août	21 sept.	19 oct.	16 nov.	14 déc.	11 jan. 2014
NOMBRE TOTAL de souches de <i>N. gonorrhoeae</i> (1 souche/patient/7 jours), incluant les cas détectés par amplification génique retrouvés dans votre laboratoire.													
NOMBRE de cas détectés UNIQUEMENT par amplification génique (pour lesquels aucune souche n'est disponible).													
NOMBRE de souches résistantes à la ciprofloxacine .													
NOMBRE de souches résistantes à l'azithromycine .													

NOTE Les souches pour lesquelles vous n'êtes pas en mesure d'effectuer une épreuve de sensibilité aux antibiotiques doivent être envoyées dans un autre laboratoire hospitalier de votre région pour en déterminer la sensibilité avant de nous être acheminées.
CEPENDANT, il est très important que chaque centre déclare sur ce formulaire les cas détectés dans son propre centre.

Veuillez nous faire parvenir toutes les souches de *N. gonorrhoeae* (1 souche/patient/7 jours) isolées de votre centre.

S'il vous plaît, veuillez retourner ces informations à la fin de chaque période à l'adresse courriel suivante : marqueurs@inspq.qc.ca

Ce formulaire a été modifié en 2014. Avec l'introduction du nouveau formulaire, la définition de nouveau cas a été changée à 14 jours.

services maladies infectieuses
santé services
et innovation microbiologie toxicologie prévention des maladies chroniques
santé au travail innovation santé au travail impact des politiques publiques
impact des politiques publiques développement des personnes et des communautés
promotion de saines habitudes de vie recherche services
santé au travail promotion, prévention et protection de la santé impact des politiques
sur les déterminants de la santé recherche et innovation services de laboratoire et diagnostic
recherche surveillance de l'état de santé de la population

www.inspq.qc.ca