

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

OCTOBRE 2021

RAPPORT 2020

AUTEURES

Brigitte Lefebvre, Ph. D.

Laboratoire de santé publique du Québec

Institut national de santé publique du Québec

Annie-Claude Labbé, M.D.

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de Montréal

DIRECTION SCIENTIFIQUE

Judith Fafard, M.D., FRCPC

Laboratoire de santé publique du Québec

Institut national de santé publique du Québec

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

Annie-Claude Labbé, M.D.

CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de Montréal

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

RÉVISION PAR LES PAIRS

Anne Bruneau, M.D., Institut national de santé publique du Québec

Serge Dufresne, M.D., Direction de la santé publique de la Montérégie et Clinique médicale urbaine du Quartier Latin

Les réviseurs ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préliminaire de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

MISE EN PAGE

Geneviève Despatie, agente administrative

Laboratoire de santé publique du Québec

Institut national de santé publique du Québec

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 – 3^e trimestre 2022

Bibliothèque et Archives Canada

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISSN : 1921-670X (PDF)

ISBN : 978-2-550-92673-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2022)

REMERCIEMENTS

Au Laboratoire de santé publique du Québec, nous remercions :

- L'équipe du secteur des Marqueurs épidémiologiques pour son travail technique, particulièrement Alexandre Chammat, Nadia Zaïd, Jodie-Anne Galaise, Mariane Meilleur, Simon Wong, Lise Côté, Agata Klebucki et Annie Alain.
- L'équipe du secteur des Milieux de culture pour la fabrication des milieux de culture nécessaires aux analyses d'identification et de sensibilité aux antibiotiques.
- Geneviève Despatie pour son soutien administratif dans la gestion des données du formulaire.

Nos remerciements s'adressent également 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 ainsi que pour la transmission de leurs données.

Nous reconnaissons aussi le professionnalisme et l'expertise des cliniciens québécois qui ont procédé à des prélèvements pour culture de *Neisseria gonorrhoeae* lorsque ceci était indiqué.

Au laboratoire national de microbiologie (Winnipeg, Manitoba), nous remercions Irene Martin et son équipe pour le typage NG-MAST des souches résistantes aux antibiotiques.

Le LSPQ désire remercier sincèrement les réviseurs externes qui ont accepté de donner temps, expertise et commentaires sur le présent document.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	V
FAITS SAILLANTS DE 2020	1
CONTEXTE	3
1 INTRODUCTION	5
2 MÉTHODOLOGIE	7
2.1 Provenance et sélection des souches cliniques	7
2.2 Données recueillies dans le réseau	7
2.3 Épreuves de laboratoire	8
3 RÉSULTATS.....	10
3.1 Nombre de souches reçues et analysées au LSPQ	10
3.2 Description des souches au LSPQ en 2020.....	11
3.3 Bilan des données de sensibilité aux antibiotiques.....	14
3.4 Céphalosporines de troisième génération.....	16
3.5 Azithromycine.....	19
3.6 Ciprofloxacine	20
3.7 Gentamicine et ertapénème.....	21
3.8 Souches multi-résistantes (MR) et ultra-résistantes (UR).....	22
3.9 Taux de positivité des cultures et des TAAN recueillis dans le réseau.....	23
3.9.1 Taux de positivité des cultures	23
3.9.2 Taux de positivité des TAAN	23
4 DISCUSSION ET CONCLUSION.....	27
ANNEXE 1 FORMULAIRE 2020 DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES SOUCHES DE NEISSERIA GONORRHOEAE.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Concentrations d'antibiotiques testés par dilution en gélose et critères d'interprétation	8
Tableau 2	Critères de sensibilité, de sensibilité réduite et de non sensibilité pour les C3G en (mg/L)	9
Tableau 3	Données du programme de surveillance pour l'ensemble des laboratoires du Québec (2010-2020)	11
Tableau 4	Distribution des souches reçues au LSPQ en 2020 selon le sexe et le site de prélèvement	13
Tableau 5	Distribution des souches reçues au LSPQ de 2014 à 2020 selon le sexe et le site de prélèvement	13
Tableau 6	Données de sensibilité aux antibiotiques pour les souches de 2020 (N = 1167)	14
Tableau 7	Résistance aux antibiotiques pour les souches isolées en 2020 selon les sites de prélèvement (N = 1167)	14
Tableau 8	Répartition de la sensibilité réduite aux C3G, des souches se rapprochant du seuil de non sensibilité pour la céfixime, des souches non sensibles à la céfixime et de la résistance à l'azithromycine et la ciprofloxacine selon la RSS de résidence des personnes en 2020.....	15
Tableau 9	Souches non sensibles à la céfixime ou à la ceftriaxone (2010-2020).....	16
Tableau 10	Souches avec une CMI de 0,12 – 0,25 mg/L à la céfixime (selon le sexe, 2010-2020)	17
Tableau 11	Souches répondant à la définition de sensibilité réduite (SR) à la céfixime de l'Organisation mondiale de la Santé (selon le sexe, 2010-2020).....	18
Tableau 12	Souches répondant à la définition de sensibilité réduite (SR) à la ceftriaxone de l'Organisation mondiale de la Santé (selon le sexe, 2010-2020)	18
Tableau 13	Souches résistantes à l'azithromycine (selon le sexe, 2010 à 2020).....	20
Tableau 14	Sensibilité de <i>N. gonorrhoeae</i> à la gentamicine selon les critères d'interprétation utilisés, 2015, 2018, 2019 et 2020.....	22
Tableau 15	Souches de <i>N. gonorrhoeae</i> multi-résistantes et ultra-résistantes, 2016-2019	22
Tableau 16	Taux de positivité des cultures pour <i>N. gonorrhoeae</i> par année (2014-2020)	23
Tableau 17	Taux de positivité des TAAN pour <i>N. gonorrhoeae</i> par année (2014-2020)	24
Tableau 18	Taux de positivité des cultures et des TAAN pour <i>N. gonorrhoeae</i> par RSS des laboratoires déclarant (2020).....	25
Tableau 19	Nombre de cultures et de TAAN réalisés pour la recherche de <i>N. gonorrhoeae</i> selon la DGAUMIP	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Sommaire des souches incluses dans le rapport de surveillance.....	10
Figure 2	Évolution des méthodes de détection de <i>N. gonorrhoeae</i> lorsque le résultat est positif et proportion de souches résistantes aux principaux antibiotiques, Québec, 2010-2020	12
Figure 3	Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2020 (N = 1167)	19
Figure 4	Évolution de la sensibilité aux antibiotiques obtenue pour les souches analysées entre 2010 et 2020	21

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

C3G	Céphalosporine de troisième génération
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DGAUMIP	Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques
DPITSS	Direction de la prévention des ITSS
DSP	Direction de santé publique
GUO	Guide d'usage optimal
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence de la santé et des services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITSS	Infection transmissible sexuellement et par le sang
LNLM	Laboratoire national de microbiologie
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MALDI-TOF MS	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization - Time-of-flight Mass spectrometer</i>
MR	Multi-résistant
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
NG-MAST	<i>Neisseria gonorrhoeae – multi antigen sequence typing</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
RSS	Région sociosanitaire
SR	Sensibilité réduite
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
UR	Ultra-résistant

FAITS SAILLANTS DE 2020

En 2020, le programme de surveillance a mis en évidence les faits suivants :

- Parmi les 79 laboratoires participants (76 laboratoires du réseau public et 3 laboratoires privés), 43 ont rapporté au moins une souche de *N. gonorrhoeae*;
- Parmi les 1168 souches retenues pour analyse (1 souche/personne/14 jours), 994 avaient été isolées chez des hommes et 174 chez des femmes. On estime que des souches ont été obtenues pour 24 % des cas masculins (4190 cas) déclarés au fichier de déclaration des maladies à déclaration obligatoire (MADO) et pour 12 % des cas féminins (1449 cas).
- Des analyses de sensibilité aux antibiotiques ont été faites pour 1167 souches (994 hommes et 173 femmes) ce qui représente une baisse de 26 % comparativement aux quatre années précédentes (en moyenne 1580 souches/année);
- Cette diminution est possiblement associée à la pandémie COVID-19 où l'accessibilité aux tests, au matériel ainsi qu'au clinique de dépistage était diminuée ainsi qu'aux périodes de confinement;
- Une résistance à au moins un antibiotique testé a été notée pour 82 % des 1167 souches pour lesquelles l'antibiogramme a pu être réalisé;
- La sensibilité à la ciprofloxacine se situe à 27 % (312/1167);
 - Une résistance à la ciprofloxacine a été retrouvée chez 69 % des souches isolées chez des femmes (120/173) et 74 % des souches isolées chez des hommes (732/994).
- Alors que la sensibilité à l'azithromycine (≤ 1 mg/L) a diminué à un rythme inquiétant depuis 2013, elle semble se stabiliser au cours des trois dernières années : entre 2008 et 2013, elle était à plus de 98 %, baissant jusqu'à 69 % en 2017, 72 % en 2018 et 2019 et augmentant à 76 % en 2020;
 - Des souches résistantes ont été retrouvées dans 14 des 18 régions du Québec;
 - La résistance à l'azithromycine a été détectée chez 45 % des souches isolées chez des femmes (78/173) et 20 % des souches isolées chez des hommes (199/994);
 - Parmi les souches résistantes à l'azithromycine, 64 % (178/277) étaient également résistantes à la ciprofloxacine.
- Une augmentation du nombre de souches non sensibles à la céfixime a été notée pour la première fois au Québec en 2019, 12 souches avaient alors été identifiées (0,7 %). En 2020, 7 souches ont été détectées (0,6 %) :
 - Ces 7 souches ont été isolées chez 4 femmes et 3 hommes en provenance de 5 régions (Montréal, Montérégie, Lanaudière, Laurentides et Estrie). Elles étaient résistantes à la ciprofloxacine, mais sensibles à l'azithromycine et à la ceftriaxone.

- Des souches s'approchant du seuil de non sensibilité aux C3G ou correspondant à une sensibilité réduite aux C3G selon les critères de l'OMS ont aussi été détectées :
 - Des CMI s'approchant de la valeur seuil de non sensibilité à la céfixime ont été observées chez 50 souches (4,3 %) : 0,12 mg/L (n = 22) – 0,25 mg/L (n = 28);
 - Ces 50 souches ont été isolées respectivement chez 28 hommes et 22 femmes;
 - Les 28 souches dont la CMI à la céfixime se situait à 0,25 mg/L correspondent à une sensibilité réduite;
 - Aucune souche possédant une sensibilité réduite à la ceftriaxone n'a été détectée.
- En 2020, le taux de positivité par culture (4,4 %) est plus élevé qu'au cours des années antérieures, alors que celui par TAAN (1,2 %) demeure relativement stable.

CONTEXTE

En 1988, le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) a initié, en collaboration avec le réseau des laboratoires du Québec et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), un programme de surveillance en laboratoire des infections gonococciques. 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 ainsi que l'évolution de l'antibiorésistance.

La ciprofloxacine, anciennement utilisée au Québec comme traitement de premier choix de l'infection gonococcique, n'est plus recommandée depuis plusieurs années pour le traitement de cette infection en raison du taux de résistance à cet antibiotique qui est maintenant d'environ 70 %.

Le taux de résistance envers l'azithromycine a augmenté dans les dernières années conduisant ainsi à une modification de son utilisation. Ainsi depuis 2018, l'azithromycine en monothérapie n'est plus recommandée par l'Institut national d'excellence de la santé et des services sociaux (INESSS) pour le traitement des infections gonococciques. En août 2020, d'autres modifications ont été apportées en lien avec l'usage de l'azithromycine : pour le traitement de la personne atteinte d'une infection urétrale, endocervicale ou rectale et pour leurs contacts, les deux options sont 1) ceftriaxone 250 mg en monothérapie (sauf si l'infection à *Chlamydia trachomatis* ne peut pas être exclue) ou 2) céfixime 800 mg en combinaison avec azithromycine 2 g (plutôt que 1 g). Une troisième modification, portant sur le traitement de l'infection à *C. trachomatis*, vise entre autres à réduire l'usage de l'azithromycine. Ainsi, la doxycycline devrait être privilégiée; l'azithromycine (1 g) devrait être réservée aux personnes avec un problème anticipé d'adhésion au traitement ([GUO INESSS - Traitement pharmacologique ITSS](#)).

Pour les céphalosporines de troisième génération (C3G), on note une diminution de la sensibilité. Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 ou 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) s'approchent du seuil de non sensibilité. La suspicion d'échec de traitement devrait être particulièrement élevée dans les cas où une culture identifie une souche résistante ou avec sensibilité réduite pour le traitement reçu.

Depuis 2013, des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes à la ceftriaxone ont été retrouvées dans plusieurs pays dont le Japon, le Royaume-Uni, l'Australie et le Canada ([Martin et al., 2019](#)). Ce microorganisme pourrait éventuellement devenir incurable, ce qui serait une situation catastrophique d'un point de vue de santé publique. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, [2013](#) et [2019](#)) ont classé les souches de *N. gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la catégorie « niveau d'urgence élevée ».

- Au Québec, les tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) supplantent la culture pour la détection de *N. gonorrhoeae*, ce qui pourrait mettre en péril l'accès à des souches pour la réalisation d'antibiogrammes, compromettant ainsi la disponibilité de données locales pour appuyer la mise à jour des recommandations thérapeutiques. L'augmentation des cas d'infections gonococciques au Québec permet toutefois au LSPQ de recevoir suffisamment de souches pour assurer la surveillance des profils de sensibilité.

Comme recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans un contexte où l'arsenal thérapeutique contre *N. gonorrhoeae* s'épuise, que le nombre de cas est en progression et que des échecs de traitement aux C3G sont décrits dans le monde, il est impératif de mettre en œuvre un plan d'action.

En 2015, un réseau sentinelle de surveillance des infections gonococciques a donc été mis sur pied au Québec dans 3 régions socio-sanitaires permettant d'adresser les éléments suivants :

- 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.

En parallèle avec le programme de surveillance du LSPQ, la surveillance effectuée dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire (MADO) met aussi en évidence la progression de l'infection gonococcique au Québec. En 2020, 5668 cas ont été déclarés pour une incidence globale de 66,1 cas/100 000 habitants, constituant une hausse de 37 % par rapport au taux de 2015 (48,1/100 000) (Portrait ITSS)¹.

¹ Karine Blouin, Gilles Lambert, Gentiane Perreault Sullivan. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2020 et données préliminaires de 2021. INSPQ. À paraître en 2022.

1 INTRODUCTION

Le nombre de cas déclarés d'infections à *N. gonorrhoeae* augmente de façon importante depuis quelques années. Le contrôle de ces infections représente une priorité et un défi majeur en santé publique. Les stratégies incluent la prévention, le diagnostic et le traitement des personnes infectées 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 2005, 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. La ceftriaxone a alors été ajoutée aux antibiotiques étudiés pour détecter l'émergence de souches de sensibilité réduite ou non sensibles à cet antibiotique.

En avril 2008, les épreuves de sensibilité à l'azithromycine ont été ajoutées puisque cet antibiotique représentait une alternative de traitement pour les personnes allergiques aux céphalosporines ou allergie de type 1 à la pénicilline. 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, en Angleterre, en Suède et ailleurs dans le monde.

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. La spectinomycine a également été ajoutée puisqu'elle représentait une alternative pour le traitement d'infections causées par des souches non sensibles aux C3G ou à l'azithromycine.

À partir de 2010, la céfixime, la ceftriaxone, l'azithromycine et la ciprofloxacine ont toujours été testés au LSPQ. Certaines années, d'autres antibiotiques ont été ajoutés au panel (ertapénème, tigécycline, gentamicine, tétracycline et pénicilline).

Bien que la pénicilline (testée en 2012) et la tétracycline (testée en 2012 et de 2016 à 2019) ne soient plus utilisées pour le traitement des infections gonococciques en raison des taux de résistance élevés, ces antibiotiques ont été testés afin de dresser un portrait de la situation en suivi de l'arrêt de leur utilisation thérapeutique.

L'ertapénème (testé de 2012 à 2015), la tigécycline (testée en 2012) et la gentamicine (testée de 2012 à 2015 ainsi qu'en 2018, 2019 et 2020), ont été testés afin de déterminer les valeurs de CMI pour ces antibiotiques considérés comme des traitements alternatifs potentiels en présence de souches éventuellement non sensibles aux céphalosporines ou résistantes à la ciprofloxacine et à l'azithromycine, ou de contre-indication à l'utilisation de ces antibiotiques.

Rappelons que pour les fins de prise en charge clinique, les laboratoires de microbiologie doivent s'assurer que toutes les souches cliniques de *N. gonorrhoeae* soient testées pour leur sensibilité aux C3G (céfixime et ceftriaxone), à l'azithromycine et à la ciprofloxacine (dans leur institution ou dans un autre laboratoire hospitalier), avant de les acheminer au LSPQ.

Ce rapport de surveillance présente les résultats obtenus en 2020 et compare ceux-ci avec les résultats obtenus depuis 2010. Le rapport s'adresse principalement aux cliniciens, aux directions de santé publique ainsi qu'aux laboratoires de microbiologie du Québec.

Objectifs

- Établir annuellement le profil de sensibilité envers la ciprofloxacine et l'azithromycine;
- Surveiller l'émergence de souches non sensibles aux C3G;
- Obtenir des données québécoises pour des antibiotiques considérés comme des alternatives de traitement potentiel (e.g. gentamicine);
- Assurer le suivi de l'évolution temporelle de la résistance à ces antibiotiques;
- Décrire certaines caractéristiques associées à la résistance à ces antibiotiques;
- Déterminer la proportion des cas québécois de *N. gonorrhoeae* détectés par culture (vs. TAAN).

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Provenance et sélection des souches cliniques

Avant 2010, seules les souches non sensibles ou résistantes à la ciprofloxacine, aux C3G, à l'azithromycine ou ayant des caractéristiques particulières ou isolées chez les enfants ≤ 16 ans faisaient l'objet de la surveillance par le LSPQ. Entre 2010 et 2013, le LSPQ demandait aux laboratoires de microbiologie du Québec de lui faire parvenir toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées (1 souche/personne/7 jours). Depuis 2014, le LSPQ demande aux laboratoires de lui acheminer toutes les souches de *N. gonorrhoeae*, et ce, peu importe le site et la date de prélèvement, sans égard à l'intervalle entre les souches ni au site de prélèvement. Lorsque le LSPQ reçoit plus d'une souche par personne, à l'intérieur d'une période de 14 jours (intervalle correspondant à celui du guide de saisie des données au fichier des maladies à déclarations obligatoires [MADO], utilisé au cours de 2020), l'antibiogramme est quand même réalisé. En présence d'antibiogrammes différents, considérant qu'il s'agit probablement de deux souches différentes, celles-ci sont incluses dans l'analyse du rapport de surveillance. Lorsque deux souches ou plus sont reçues pour une même personne à l'intérieur de 14 jours et que les antibiogrammes sont comparables, une sélection des souches retenues pour le rapport de surveillance est effectuée en respectant l'ordre de priorité suivant : gorge, rectum, endocol/vagin et urètre. Cette priorisation a été établie de façon empirique en 2015, afin de standardiser dans le temps le mode de sélection des souches multiples chez une même personne. Le choix des sites réside dans la difficulté de traiter les infections de gorge et selon la rareté de l'infection à ces sites.

Dans ce rapport, les informations à propos du sexe des individus sont celles présentes sur les requêtes de demande d'analyse de laboratoire. Sauf exception, il n'est pas possible d'y associer l'identité de genre. De plus, cette surveillance de laboratoire n'inclut pas d'information sur le sexe des partenaires.

2.2 Données recueillies dans le réseau

Le nombre de cas détectés par culture et par TAAN ainsi que le nombre de cultures et de TAAN réalisés pour *N. gonorrhoeae* ont été compilés à partir des données recueillies dans le réseau (annexe 1).

2.3 Épreuves de laboratoire

L'identification des souches reçues au LSPQ a été confirmée par la technologie MALDI-TOF VITEK MS (Biomérieux) en utilisant la banque de données IVD (*In Vitro* Diagnostic). Les souches de *N. gonorrhoeae* ont été analysées afin de déterminer leur sensibilité à cinq antibiotiques par la méthode de dilution en gélose selon les standards du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Les concentrations testées sont présentées au tableau 1. Les critères d'interprétation utilisés sont ceux du CLSI. Les critères utilisés pour l'interprétation de l'azithromycine sont basés sur ceux du CLSI M100 (sensible ≤ 1 mg/L; non sensible ≥ 2 mg/L) ainsi que sur ceux recommandés par le LNM (sensible ≤ 1 mg/L; résistant ≥ 2 mg/L). Les différents critères (sensible, sensibilité réduite et non sensible) utilisés pour les C3G est une combinaison des critères recommandés par le CLSI et par l'Organisation mondiale de la Santé (tableau 2). Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 ou 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs CMI s'approchent du seuil de non sensibilité.

Dans le cadre du programme de surveillance canadien, les souches répondant à un ou plusieurs des critères ci-dessous sont acheminées par le LSPQ au Laboratoire national de microbiologie (LNM) pour la caractérisation plus détaillée par typage NG-MAST (*Neisseria gonorrhoeae* – multi antigen sequence typing).

- Azithromycine ≥ 1 mg/L
- Céfixime $\geq 0,25$ mg/L
- Ceftriaxone $\geq 0,064$ mg/L
- Souche isolée chez les personnes de moins de 16 ans

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

Antibiotiques	Concentrations testées (mg/L)	Critères d'interprétation en mg/L*		
		Sensible	Intermédiaire	Résistante
Azithromycine**	0,016 – 64	≤ 1	----	≥ 2
Céfixime	0,001 – 1	$\leq 0,25$	----	----
Ceftriaxone	0,001 – 0,5	$\leq 0,25$	----	----
Ciprofloxacine	0,002 – 16	$\leq 0,06$	0,12 – 0,5	≥ 1
Gentamicine	0,12 – 64	Aucun critère d'interprétation		

* Selon les critères du CLSI (M100-S30).

** Les critères utilisés pour l'interprétation de l'azithromycine sont basés sur ceux du CLSI M100 ainsi que sur ceux recommandés par le LNM.

Tableau 2 Critères de sensibilité, de sensibilité réduite et de non sensibilité pour les C3G en (mg/L)

Antibiotiques	Critères du CLSI*		Critères de l'OMS**	Critères combinant les critères du CLSI et l'OMS†		
	Sensible	Non sensible		Sensible	Sensibilité réduite†	Non sensible
Céfixime	≤ 0,25	≥ 0,5	≥ 0,25	≤ 0,25	0,25	≥ 0,5
Ceftriaxone	≤ 0,25	≥ 0,5	≥ 0,12	≤ 0,25	0,12 - 0,25	≥ 0,5

* Selon les critères du CLSI, 2020 (M100-S30).

** Selon les critères de l'OMS, 2012.

† Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 ou 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) s'approchent du seuil de non sensibilité.

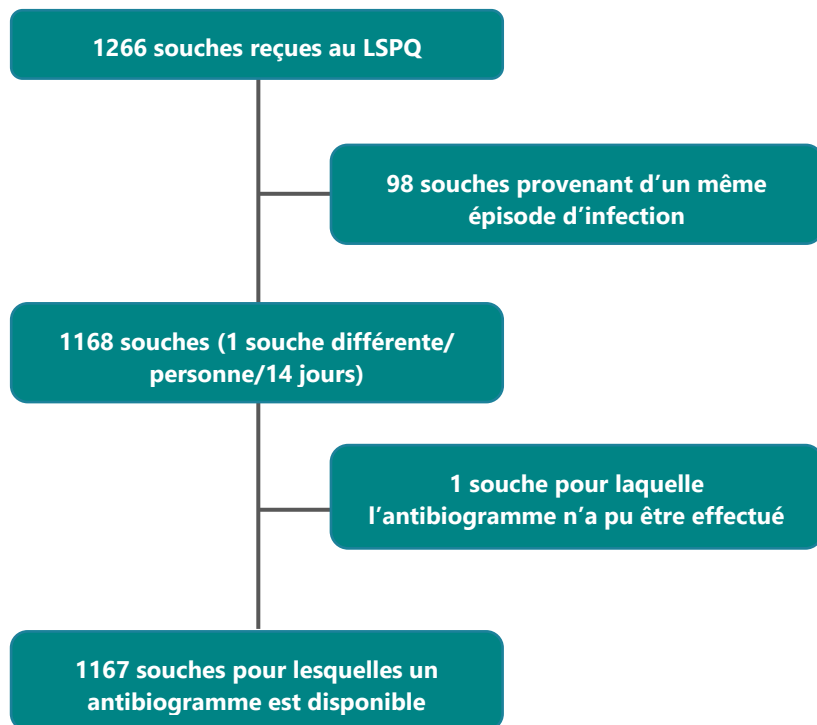
‡ Critères utilisés dans le rapport de surveillance 2020.

3 RÉSULTATS

3.1 Nombre de souches reçues et analysées au LSPQ

En 2020, 43 laboratoires privés et d'établissements de soins de santé de la province de Québec ont acheminé 1266 souches au LSPQ (figure 1). De ces souches, 98 (8 %) ont été éliminées puisqu'elles étaient associées à un même épisode d'infection qu'une autre souche. Par ailleurs, aucune croissance microbienne n'a été observée sur le milieu utilisé pour effectuer l'antibiogramme d'une des souches. Ainsi, le présent rapport inclut les données d'antibiogramme de 1167 souches.

Figure 1 Sommaire des souches incluses dans le rapport de surveillance



3.2 Description des souches au LSPQ en 2020

Les 1168 souches reçues au LSPQ (1 souche différente/personne/14 jours) ont été isolées de 1097 individus : 174 femmes (14,9 %) et 994 hommes (85,1 %). En 2020, 5668 cas d'infections gonococciques ont été déclarés au registre MADO. Le sexe entré dans le système de saisie de MADO était disponible dans 5639 cas (4190 hommes et 1449 femmes) (Portrait ITSS)². On estime donc que le LSPQ a réalisé un antibiogramme pour 24 % des cas déclarés chez les hommes et 12 % des cas déclarés chez les femmes; soit pour 21 % de l'ensemble des cas déclarés (tableau 3), ce qui représente la moitié de la proportion observée en 2010 (40 %).

Tableau 3 Données du programme de surveillance pour l'ensemble des laboratoires du Québec (2010-2020)

Surveillance de <i>N. gonorrhoeae</i>	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Total des cas rapportés au registre MADO*	2319	2460	2520	3024	3292	3926	4774	6142	7520	7521	5668
Souches reçues au LSPQ**	921	800	773	719	917	1033	1264	1486	1847	1750	1168
Souches pour lesquelles un antibiogramme est disponible†	920	797	772	714	906	1031	1260	1478	1836	1747	1167
Proportion des cas confirmés par culture‡	39,7 %	32,5 %	30,7 %	23,8 %	27,9 %	26,3 %	26,5 %	24,2 %	24,6 %	23,3 %	20,6 %
Proportion des cas confirmés uniquement par TAAN††	60,3 %	67,5 %	69,3 %	76,2 %	72,1 %	73,7 %	73,5 %	75,8 %	75,4 %	76,7 %	79,4 %

* Données du portrait des ITSS au Québec en 2020 : Portrait ITSS².

** Données basées sur la période du 1er janvier au 31 décembre et sur la date de prélèvement (1 souche/personne dans un délai de 7 jours pour 2010 à 2013 et 1 souche/personne dans un délai de 14 jours pour 2014 à 2020).

† Antibiogrammes réalisés au LSPQ dans le cadre de la surveillance provinciale.

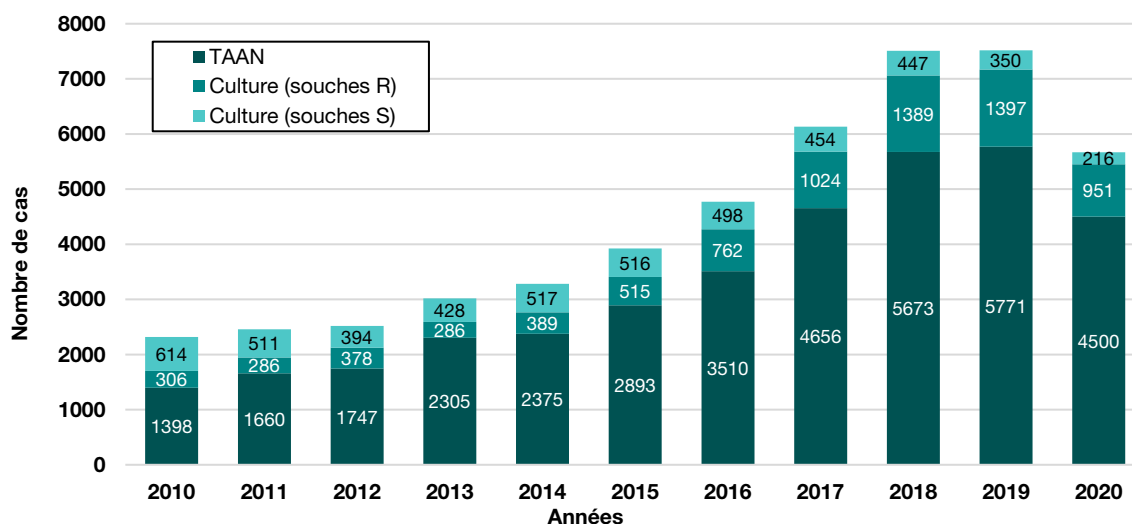
‡ Proportion calculée selon le nombre de cas rapportés au registre MADO et le nombre de souches reçues au LSPQ, en tenant pour acquis que toutes les souches isolées dans les laboratoires sont effectivement acheminées au LSPQ.

†† Proportion déduite à partir de la proportion de cas confirmés par culture.

² Karine Blouin, Gilles Lambert, Gentiane Perreault Sullivan. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2020 et données préliminaires de 2021. INSPQ. À paraître en 2022.

La figure 2 présente l'évolution des méthodes diagnostiques pour la détection de *N. gonorrhoeae* au Québec dans les dernières années.

Figure 2 Évolution des méthodes de détection de *N. gonorrhoeae* lorsque le résultat est positif et proportion de souches résistantes aux principaux antibiotiques, Québec, 2010-2020



S : sensible; R : résistante.

TAAN : Tests d'amplification des acides nucléiques (il s'agit du nombre de cas déclarés détectés uniquement par TAAN; ceux détectés par culture peuvent être associés aussi à un résultat positif par TAAN).

Souches S : souches sensibles à tous les antibiotiques principalement utilisés depuis 2010 (C3G, azithromycine et ciprofloxacine).

Souches R : non-sensibilité ou résistance aux C3G ou résistance à la ciprofloxacine ou à l'azithromycine.

Globalement, l'âge moyen (n=1266) est de 32 ans (médiane 29 ans). L'âge est légèrement plus élevé chez les hommes (moyenne 33 ans; médiane 30 ans; écart 2 jours à 69 ans) que chez les femmes (moyenne 27 ans; médiane 25 ans; écart 3 à 64 ans).

La distribution des souches selon le sexe et le site de prélèvement est présentée aux tableaux 4 et 5. Chez les femmes, 45 % ont été isolées d'un prélèvement de gorge (90/199) et 45 % d'un prélèvement de l'endocol/vagin (90/199). Chez les hommes, 55 % des souches provenaient d'un prélèvement de l'urètre (582/1067), 24 % d'un prélèvement rectal (258/1067) et 20 % d'un prélèvement de gorge (216/1067).

Tableau 4 Distribution des souches reçues au LSPQ en 2020 selon le sexe et le site de prélèvement

Site de prélèvement	Nombre total de souches reçues (N = 1266)			Nombre de souches selon le critère de 1 souche/personne/14 jours* (N = 1168)		
	Hommes	Femmes	Sexe non disponible	Hommes	Femmes	Sexe non disponible
Endocol/vagin	1**	90	0	1**	69	0
Urètre	582	0	0	550	0	0
Rectum	258	18	0	220	15	0
Gorge	216	90	0	215	89	0
Yeux†	8	1	0	7	1	0
Sang	0	0	0	0	0	0
Liquide articulaire/synovial	2	0	0	1	0	0
Total	1067	199	0	994	174	0

* Pour six individus, deux souches prélevées dans un intervalle de 14 jours ont un antibiogramme différent.

** Personne transgenre.

† Six souches isolées à partir d'un prélèvement oculaire provenaient de personnes âgées de 18 ans et plus. Un cas était âgé de 2 ans et 2 cas étaient âgés de 2 jours.

Tableau 5 Distribution des souches reçues au LSPQ de 2014 à 2020 selon le sexe et le site de prélèvement

Site de prélèvement	Hommes							Femmes						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Endocol/vagin	0	0	3*	0	2*	0	1*	145	156	148	139	191	119	90
Urètre	414	529	617	778	888	805	582	0	0	0	0	2*	0	0
Rectum	166	223	299	291	348	392	258	2	6	6	10	16	17	18
Gorge	203	118	214	263	393	403	216	37	34	38	88	120	135	90
Yeux	2	2	5	14	4	4	8	0	2	1	2	8	2	1
Sang	4	3	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0	0
Liquide articulaire/synovial	0	0	0	4	10	4	2	0	0	0	0	0	1	0
Pus membre supérieur	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Placenta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Liquide péritonéal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Non disponible	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	790	875	1138	1351	1648	1610	1067	184	198	194	242	337	276	199

* Personne transgenre.

3.3 Bilan des données de sensibilité aux antibiotiques

Les données de sensibilité aux divers antibiotiques testés sont présentées au tableau 6.

Tableau 6 Données de sensibilité aux antibiotiques pour les souches de 2020 (N = 1167)

Antibiotiques	Pourcentage (n)				SR*	Étendue des CMI (mg/L)
	Sensible	Intermédiaire	Résistante	Non sensible		
Céfixime	99,4 (1160)	-----	-----	0,6 (7)	2,4 (28)	0,002 – 0,5
Ceftriaxone	100 (1167)	-----	-----	0 (0)	0 (0)	≤ 0,001 – 0,06
Azithromycine	76,3 (890)	-----	23,7 (277)	N/A	N/A	0,03 – 32
Ciprofloxacine	26,7 (312)	0,3 (3)	73,0 (852)	N/A	N/A	0,004 – > 16
Gentamicine	aucun critère d'interprétation					2 – 16

* SR : Sensibilité réduite (céfixime : 0,25 mg/L; ceftriaxone : 0,12 - 0,25 mg/L).

Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 ou 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) s'approchent du seuil de non sensibilité.

La distribution des souches résistantes selon les sites de prélèvement est présentée au tableau 7. Les données de ce tableau doivent être interprétées avec prudence puisque la sélection des souches est basée sur la priorisation des sites de prélèvement (section méthodologie).

Tableau 7 Résistance aux antibiotiques pour les souches isolées en 2020 selon les sites de prélèvement (N = 1167)

Site de prélèvement	Total			Résistance à au moins un antibiotique (n = 951)*			Résistance à l'azithromycine (n = 277)			Non sensible à la céfixime (n = 7)		
	H	F	ND	H	F	ND	H	F	ND	H	F	ND
Endocol/vagin	1	68	0	1	51	0	0	30	0	0	0	0
Urètre	550	0	0	455	0	0	124	0	0	3	0	0
Rectum	220	15	0	181	12	0	33	8	0	0	0	0
Gorge	215	89	0	171	73	0	38	40	0	0	4	0
Yeux	7	1	0	5	1	0	4	0	0	0	0	0
Sang	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liquide articulaire	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	994	173	0	814	137	0	199	78	0	3	4	0

* Non sensibilité aux C3G ou résistance à azithromycine, céfixime, ceftriaxone ou ciprofloxacine.

H : hommes, F : femmes, ND : sexe non disponible.

Le tableau 8 détaille la répartition régionale du nombre de souches testées, leur proportion par rapport au nombre de cas déclarés et leur sensibilité aux antibiotiques. Les variations interrégionales doivent être interprétées avec prudence, en particulier lorsque le nombre de souches testées est petit. Alors que les cas de sensibilité réduite envers la céfixime et les souches non sensible à la céfixime demeurent concentrés principalement dans les régions de Montréal, Lanaudière, Laurentides, Montérégie et Estrie, on retrouve des souches résistantes à la ciprofloxacine ou à l'azithromycine dans presque toutes les régions du Québec.

Tableau 8 Répartition de la sensibilité réduite aux C3G, des souches se rapprochant du seuil de non sensibilité pour la céfixime, des souches non sensibles à la céfixime et de la résistance à l'azithromycine et la ciprofloxacine selon la RSS de résidence des personnes en 2020

Région sociosanitaire de résidence des personnes	Nombre de cas déclarés selon le fichier MADO 2020*	Souches testées au LSPQ**		Nombre de souches parmi les souches testées				
		Nombre	%	Céfixime 0,12 – 0,25 mg/L (n = 50)	Céfixime SR† 0,25 mg/L (n = 28)	Non sensible à la céfixime (n = 7)	Résistance à l'azithromycine (n = 277)	Résistance à la ciprofloxacine (n = 852)
01 – Bas-Saint-Laurent	15	8	53,3	0	0	0	0	4
02 – Saguenay–Lac-St-Jean	37	10	27,0	0	0	0	4	6
03 – Capitale-Nationale	318	72	22,6	2	0	0	20	40
04 – Mauricie et Centre-du Québec	104	28	26,9	1	1	0	14	17
05 – Estrie	136	26	19,1	3	3	2	7	17
06 – Montréal	3105	737	23,7	19	9	1	141	565
07 – Outaouais	176	9	5,1	0	0	0	2	5
08 – Abitibi-Témiscamingue	30	5	16,7	0	0	0	3	4
09 – Côte-Nord	3	0	0,0	0	0	0	0	0
10 – Nord-du-Québec	1	0	0,0	0	0	0	0	0
11 – Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	7	2	28,6	0	0	0	1	1
12 – Chaudière-Appalaches	69	14	20,3	3	2	0	1	9
13 – Laval	223	44	19,7	3	1	0	10	34
14 – Lanaudière	242	46	19,0	9	6	1	18	36
15 – Laurentides	253	63	24,9	5	3	2	24	48
16 – Montérégie	580	82	14,1	5	3	1	30	62
17 – Nunavik	366	16	4,4	0	0	0	1	2
18 – Terres-Cries-de-la-Baie James	7	1	14,3	0	0	0	0	0
RSS non disponible	0	4	----	0	0	0	1	2
Total	5668	1167	20,6	4,3 %	2,4 %	0,6 %	23,7 %	73,0 %

* Karine Blouin, Gilles Lambert, Gentiane Perreault Sullivan. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2020 et données préliminaires de 2021. INSPQ. À paraître en 2022.

** Le pourcentage de souches testées au LSPQ représente le nombre de souches testées/nombre de cas déclarés dans chacune des régions.

† Les souches dites de sensibilité réduite aux C3G (céfixime 0,25 mg/L et ceftriaxone 0,12 ou 0,25 mg/L) sont sensibles à ces antibiotiques, mais leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) s'approchent du seuil de non sensibilité.

3.4 Céphalosporines de troisième génération

En 2017, une souche non sensible à la céfixime (2 mg/L) et à la ceftriaxone (1 mg/L) a été retrouvée chez une femme de la région de Québec; son partenaire le plus récent avait eu des relations sexuelles en Asie ([Lefebvre et al., 2018](#)). Aucune souche avec ce profil de résistance aux deux C3G n'avait fait l'objet d'un article scientifique précédemment en Amérique du Nord.

En 2019, pour la première fois au Québec, une augmentation de souches non sensibles à la céfixime a été documentée (tableau 9). Douze souches non sensibles à la céfixime ont été isolées chez six femmes et six hommes. En 2020, sept souches non sensibles à la céfixime ont été isolées chez 4 femmes et 3 hommes de cinq régions socio-sanitaires (Montréal, Montérégie, Lanaudière, Laurentides et Estrie). Les souches étaient résistantes à la ciprofloxacine (≥ 16 mg/L), mais sensibles à l'azithromycine et à la ceftriaxone.

Tableau 9 Souches non sensibles à la céfixime ou à la ceftriaxone (2010-2020)

	2010-2014* (n = 4109)	2015 (n = 1031)	2016 (n = 1260)	2017 (n = 1478)	2018 (n = 1836)	2019 (n = 1747)	2020 (n = 1167)
Céfixime	0 0 %	2 0,2 %	1 0,1 %	3 0,2 %	0 0 %	12 0,7 %	7 0,6 %
Ceftriaxone	0 0 %	0 0 %	0 0 %	1 0,1 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %

* Nombre annuel total de souches de 2010 à 2014 : 920 en 2010, 797 en 2011, 772 en 2012, 714 en 2013, 906 en 2014.

De plus, 4,3 % des souches (n = 50) avaient une CMI à la céfixime se rapprochant du seuil de non sensibilité, c'est-à-dire une CMI de 0,12 ou 0,25 mg/L (tableau 10). Ces souches étaient majoritairement sensibles à l'azithromycine (92 %) et résistantes à la ciprofloxacine (94 %). Depuis 2016, la proportion de souches dont la CMI à la céfixime est de 0,12 ou 0,25 mg/L est plus faible chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 10 Souches avec une CMI de 0,12 – 0,25 mg/L à la céfixime (selon le sexe, 2010-2020)

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)
2014	7,4 % (54/729)	2,9 % (5/174)	6,5 % (59/903)
2015	5,2 % (43/835)	4,2 % (8/190)	5,0 % (51/1025)
2016	1,1 % (12/1069)	3,3 % (6/183)	1,4 % (18/1252)
2017	1,3 % (16/1261)	8,4 % (18/215)	2,3 % (34/1476)
2018	1,5 % (22/1521)	8,0 % (24/302)	2,5 % (46/1823)
2019	1,1 % (17/1491)	5,6 % (14/249)	1,8 % (31/1740)
2020	2,8 % (28/994)	12,7 % (22/173)	4,3 % (50/1167)
Total	3,2 % (331/10 187)	6,7 % (161/2386)	3,9 % (492/12 573)

* Nombre de souches pour lesquelles le sexe n'est pas disponible : 4 en 2011, 5 en 2012, 7 en 2013, 3 en 2014, 6 en 2015, 8 en 2016, 2 en 2017, 13 en 2018, 7 en 2019 et 0 en 2020.

Les analyses ont démontré que 28 souches (2 %) possédaient une sensibilité réduite à la céfixime selon les critères de l'OMS (tableau 11). Ces souches étaient sensibles à la ceftriaxone, avec une CMI entre 0,016 et 0,06 mg/L. En 2020, aucune souche possédait une sensibilité réduite à la ceftriaxone (tableau 12).

Tableau 11 Souches répondant à la définition de sensibilité réduite (SR) à la céfixime de l'Organisation mondiale de la Santé (selon le sexe, 2010-2020)

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)
2014	0,3 % (2/729)	0 % (0/174)	0,2 % (2/903)
2015	2,2 % (18/835)	1,1 % (2/190)	2,0 % (20/1025)
2016	0,2 % (2/1069)	0,5 % (1/183)	0,2 % (3/1252)
2017	0,6 % (8/1261)	2,8 % (6/215)	0,9 % (14/1476)
2018	0,1 % (1/1521)	1,7 % (5/302)	0,3 % (6/1823)
2019	0,3 % (4/1491)	2,4 % (6/249)	0,6 % (10/1740)
2020	1,3 % (13/994)	8,7 % (15/173)	2,4 % (28/1167)
Total	0,6 % (62/10 187)	1,5 % (36/2386)	0,8 % (98/12 573)

* Selon l'OMS, une souche est considérée de sensibilité réduite à la céfixime lorsque la CMI est $\geq 0,25$ mg/L. Par contre, selon le CLSI, une souche est considérée non sensible à la céfixime lorsque la CMI est $\geq 0,5$ mg/L. Les données présentées ci-dessous prennent donc en considération ces 2 critères.

** Nombre de souches pour lesquelles le sexe n'est pas disponible : 4 en 2011, 5 en 2012, 7 en 2013, 3 en 2014, 6 en 2015, 8 en 2016, 2 en 2017, 13 en 2018, 7 en 2019 et 0 en 2020.

Tableau 12 Souches répondant à la définition de sensibilité réduite (SR) à la ceftriaxone de l'Organisation mondiale de la Santé (selon le sexe, 2010-2020)

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)
2014	4,8 % (35/729)	0 % (0/174)	3,9 % (35/903)
2015	4,3 % (36/835)	0,5 % (1/190)	3,6 % (37/1025)
2016	0,3 % (3/1069)	0,5 % (1/183)	0,3 % (4/1252)
2017	0 % (0/1261)	0 % (0/215)	0 % (0/1476)
2018	0 % (0/1521)	0,3 % (1/302)	0,1 % (1/1823)
2019	0,1 % (2/1491)	1,2 % (3/249)	0,3 % (5/1740)
2020	0 % (0/994)	0 % (0/173)	0 % (0/1167)
Total	0,8 % (84/10 187)	0,3 % (6/2386)	0,7 % (90/12 573)

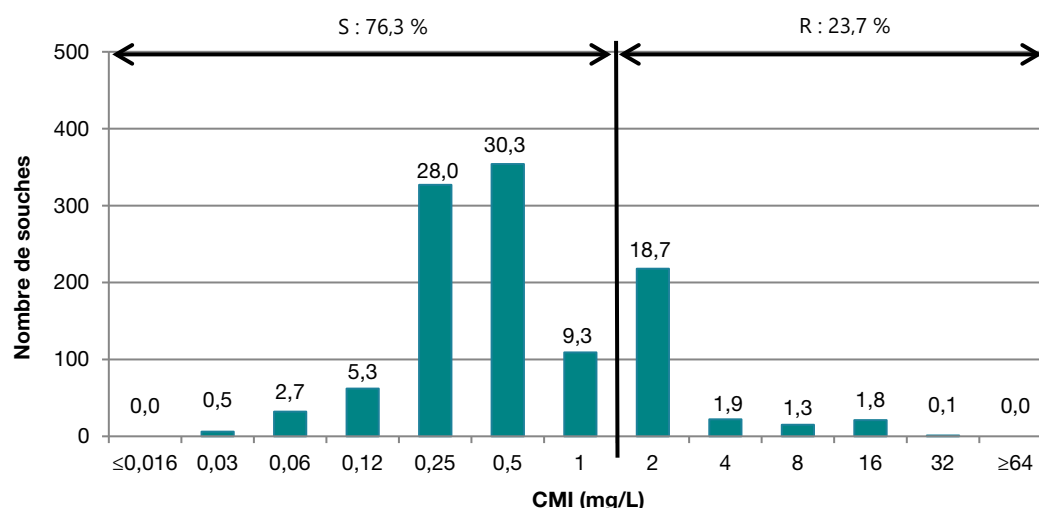
* Selon l'OMS, une souche est considérée de sensibilité réduite à la ceftriaxone lorsque la CMI est $\geq 0,12$ mg/L. Par contre, selon le CLSI, une souche est considérée non sensible à la ceftriaxone lorsque la CMI est $\geq 0,5$ mg/L. Les données présentées ci-dessous prennent donc en considération ces 2 critères.

** Nombre de souches pour lesquelles le sexe n'est pas disponible : 4 en 2011, 5 en 2012, 7 en 2013, 3 en 2014, 6 en 2015, 8 en 2016, 2 en 2017, 13 en 2018, 7 en 2019 et 0 en 2020.

3.5 Azithromycine

En 2020, 277 souches (24 %) démontrent une résistance à l'azithromycine (figure 3). Parmi ces souches résistantes, la majorité affiche une CMI à 2 mg/L, soit une dilution au-dessus du seuil de sensibilité. Cette proximité du seuil peut expliquer certaines différences d'interprétation observées avec les laboratoires du réseau ou avec le LNM.

Figure 3 Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées en 2020 (N = 1167)



Légende : S : Sensible (≤ 1 mg/L); R : Résistant (≥ 2 mg/L); CMI : concentration minimale inhibitrice.

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

Parmi les souches résistantes à l'azithromycine, 64 % (178/277 souches) sont également résistantes à la ciprofloxacine. Parmi les souches résistantes à l'azithromycine, quatre possèdent une CMI de 0,12 ou 0,25 mg/L à la céfixime.

Le tableau 13 présente la résistance à l’azithromycine des souches de *N. gonorrhoeae*, stratifiée selon le sexe, de 2010 à 2020. Alors qu’en 2016, la proportion de souches résistantes était significativement plus élevée chez les hommes, la tendance s’est inversée depuis : en 2020, la proportion de résistance est significativement plus élevée chez les femmes [45,1 %; intervalle de confiance (IC) 95 % 37,7-52,5] que chez les hommes (20,0 %; IC 95 % 17,5-22,5; $p < 0,01$).

Tableau 13 Souches résistantes à l’azithromycine (selon le sexe, 2010 à 2020)

Azithromycine ≥ 2 mg/L	Hommes	Femmes	Total*
2010	1,6 % (11/673)	0 % (0/247)	1,2 % (11/920)
2011	1,1 % (6/554)	0,8 % (2/239)	1,0 % (8/793)
2012	2,2 % (12/545)	0,5 % (1/222)	1,7 % (13/767)
2013	1,9 % (10/515)	1,0 % (2/192)	1,7 % (12/707)
2014	7,3 % (53/729)	4,6 % (8/174)	6,8 % (61/903)
2015	12,6 % (105/835)	12,1 % (23/190)	12,5 % (128/1025)
2016	21,4 % (229/1069)	12,0 % (22/183)	20,0 % (251/1252)
2017	30,9 % (390/1261)	31,2 % (67/215)	30,9 % (457/1476)
2018	25,9 % (394/1521)	35,4 % (107/302)	27,5 % (501/1823)
2019	24,9 % (371/1491)	42,6 % (106/249)	27,4 % (477/1740)
2020	20,0 % (199/994)	45,1 % (78/173)	23,7 % (277/1167)
Total	17,5 % (1780/10 187)	17,4 % (416/2386)	17,5 % (2196/12 573)

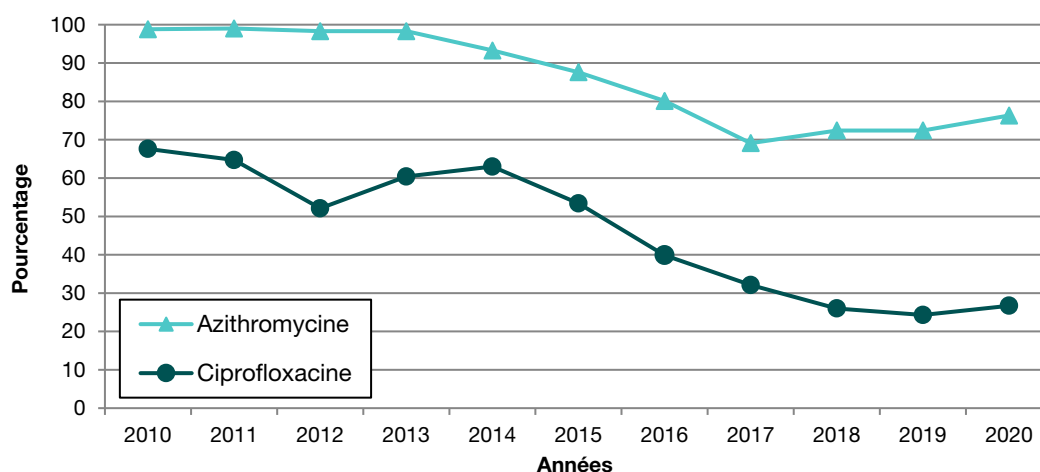
* Nombre de souches pour lesquelles le sexe n’est pas disponible : 4 en 2011, 5 en 2012, 7 en 2013, 3 en 2014, 6 en 2015, 8 en 2016, 2 en 2017, 13 en 2018, 7 en 2019 et 0 en 2020.

3.6 Ciprofloxacine

De 1995 à 2003, la majorité des souches étaient sensibles à la ciprofloxacine. À partir de 2004, on note une importante diminution de la sensibilité, passant de 93 % à 27 % en 2020.

L’évolution de la sensibilité aux antibiotiques pour les dernières années est présentée à la figure 4.

Figure 4 Évolution de la sensibilité aux antibiotiques obtenue pour les souches analysées entre 2010 et 2020



3.7 Gentamicine et ertapénème

La gentamicine a été ajoutée dans les Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement en 2017 ([Lignes directrices canadiennes](#)) et dans le guide d'usage optimal sur le traitement des infections à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* de l'INESSS en 2018; cet antibiotique est encore présent dans la mise à jour de 2020 ([GUO INESSS - Traitement pharmacologique ITSS](#)).

Les antibiogrammes envers l'ertapénème et la gentamicine ont été faits au LSPQ de 2012 à 2015, mais ne l'ont pas été en 2016 ni en 2017. La gentamicine a également été testée en 2018, 2019 et 2020. À titre de rappel, les CMI pour l'ertapénème et la gentamicine étaient stables au cours de cette période ([Rapport de surveillance-année 2015](#)). Puisqu'aucun critère d'interprétation n'existe pour l'ertapénème et la gentamicine, il est impossible d'évaluer la proportion de souches résistantes. Selon les données de 2015 et en utilisant les critères du CLSI pour les entérobactéries, la totalité des souches serait sensible à l'ertapénème. Quant à la gentamicine, l'interprétation varie selon les critères utilisés (tableau 14).

Tableau 14 Sensibilité de *N. gonorrhoeae* à la gentamicine selon les critères d'interprétation utilisés, 2015, 2018, 2019 et 2020

Années	Critères du CLSI*			Critères utilisés au LNM**		
	Sensible	Intermédiaire	Résistante	Sensible	Intermédiaire	Résistante
2015	11 %	83 %	6 %	11 %	89 %	----
2018	13 %	77 %	10 %	13 %	87 %	----
2019	13 %	80 %	7 %	13 %	87 %	----
2020	17 %	74 %	9 %	17 %	83 %	----

* Critères du CLSI pour les entérobactéries : S : ≤ 4 mg/L ; I : 8 mg/L ; R : ≥ 16 mg/L

** Critères utilisés au LNM (selon l'article de Brown [2010] d'après l'étude de Daly [1997]) : S : ≤ 4 mg/L ; I : 8-16 mg/L ; R : ≥ 32 mg/L

3.8 Souches multi-résistantes (MR) et ultra-résistantes (UR)

Pour *N. gonorrhoeae*, la définition des souches multi-résistantes (MR) et ultra-résistantes (UR) est basée sur celle de l'Agence de la santé publique du Canada ([Rapport sommaire annuel - 2018](#)) :

- **MR** – Sensibilité réduite ou résistance à **un** traitement actuellement recommandé (céphalosporine **OU** azithromycine) PLUS une résistance à au moins **deux** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine)
- **UR** – Sensibilité réduite ou résistance à **deux** traitements actuellement recommandés (céphalosporine **ET** azithromycine) PLUS une résistance à au moins **deux** autres antimicrobiens (pénicilline, tétracycline, érythromycine, ciprofloxacine)

Le tableau 15 présente les données pour 2016 à 2019, soit les années où la céfixime, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, l'azithromycine et la tétracycline ont tous été testés. La tétracycline n'ayant pas été testée en 2020, il n'est pas possible de déterminer le nombre de souches MR et UR. Puisque la pénicilline et l'érythromycine ne sont pas testées au LSPQ, les données du tableau 15 ne sont pas les mêmes que celles publiées par l'ASPC.

Tableau 15 Souches de *N. gonorrhoeae* multi-résistantes et ultra-résistantes, 2016-2019

Surveillance de <i>N. gonorrhoeae</i>	2016	2017	2018	2019
Souches multi-résistantes	174 (14 %)	157 (10 %)	135 (7 %)	131 (8 %)
Souches ultra-résistantes	0	0	1 (0,1 %)	0
Souches pour lesquelles un antibiogramme est disponible	1260	1478	1836	1747

3.9 Taux de positivité des cultures et des TAAN recueillis dans le réseau

Le LSPQ demande aux laboratoires du réseau de lui transmettre les taux de positivité obtenus à partir des échantillons analysés par culture et par TAAN pour la recherche de *N. gonorrhoeae*. De 2014 à 2016, le formulaire incluait une stratification selon le site de prélèvement et le sexe. Les résultats détaillés sont présentés au rapport de surveillance 2016 ([Rapport de surveillance: année 2016](#)). À partir de 2017, le formulaire a été simplifié (annexe 1).

3.9.1 Taux de positivité des cultures

En 2020, parmi les 76 laboratoires du réseau public réalisant des cultures, un seul n'a pas transmis au LSPQ le nombre de cultures positives et le nombre de cultures réalisées. Alors que le nombre total de cultures réalisées en 2020 (27 852) représente le tiers du nombre de cultures réalisées l'année précédente, le taux de positivité a doublé, passant de 2,1 % à 4,4 % (tableau 16). Au total, ces laboratoires ont rapporté 1229 cultures positives/27 852 cultures réalisées (4,4 %).

Tableau 16 Taux de positivité des cultures pour *N. gonorrhoeae* par année (2014-2020)

Année (nombre de laboratoires participant)	Nombre de cultures positives / Nombre de cultures réalisées	Taux de positivité (%)
2014 (n = 53)	640/61 963	1,0 %
2015 (n = 76)	1150/85 811	1,3 %
2016 (n = 78)	1321/91 191	1,4 %
2017 (n = 80)	1322/90 848	1,5 %
2018 (n = 79)	1778/87 152	2,0 %
2019 (n = 76)	1711/81 201	2,1 %
2020 (n = 75)	1229/27 852	4,4 %

3.9.2 Taux de positivité des TAAN

En 2020, parmi les 33 laboratoires du réseau public réalisant des TAAN, un n'a pas transmis au LSPQ le nombre de TAAN positifs et le nombre de TAAN réalisés. Alors que le nombre total de TAAN réalisés en 2020 (640 023) représente une diminution de ~25 % comparativement à l'année précédente, le taux de positivité est demeuré similaire (tableau 17).

Tableau 17 Taux de positivité des TAAN pour *N. gonorrhoeae* par année (2014-2020)

Années (nombre participant)	Nombre de TAAN positifs/Nombre de TAAN réalisés	Taux de positivité (%)
2014 (n = 26)	2209/400 391	0,6 %
2015 (n = 34)	3833/537 030	0,7 %
2016 (n = 32)	5436/628 043	0,9 %
2017 (n = 33)	6703/685 809	1,0 %
2018 (n = 34) *	8854/763 373	1,2 %
2019 (n = 33)	14 305/831 249	1,7 %
2020 (n = 32)	7511/640 023	1,2 %

* Un ajustement a été fait pour les données 2018 puisqu'il y a eu une double déclaration pour un laboratoire (21 TAAN positifs et 5 785 TAAN réalisés retirés du tableau pour l'année 2018).

Les taux de positivité des cultures et des TAAN selon la RSS des laboratoires déclarant sont présentés au tableau 18. Il est à noter que le laboratoire qui effectue l'analyse déclare les résultats obtenus en incluant les analyses effectuées pour les laboratoires à l'extérieur de sa RSS.

Tableau 18 Taux de positivité des cultures et des TAAN pour *N. gonorrhoeae* par RSS des laboratoires déclarant (2020)

Région sociosanitaire des laboratoires déclarant	Taux de positivité des cultures (%)	Taux de positivité des TAAN (%)
01 – Bas-Saint-Laurent	0,9	0,3
02 – Saguenay–Lac-St-Jean	10,7	0,2
03 – Capitale-Nationale	3,7	0,5
04 – Mauricie et Centre-du Québec	4,9	0,3
05 – Estrie	2,0	0,4
06 – Montréal	8,0	2,3
07 – Outaouais	*	*
08 – Abitibi-Témiscamingue	1,0	0,2
09 – Côte-Nord	2,9	0,0
10 – Nord-du-Québec	0,0	**
11 – Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	0,2	†
12 – Chaudière-Appalaches	2,1	‡
13 – Laval	2,1	0,6
14 – Lanaudière	0,8	0,5
15 – Laurentides	3,4	0,5
16 – Montérégie	2,3	0,6
17 – Nunavik	4,6	5,5
18 – Terres-Cries-de-la-Baie James	††	††
Total	4,4	1,2

* Données non disponibles pour 2020.

** TAAN effectués par un laboratoire de la RSS 02.

† TAAN effectués par un laboratoire de la RSS 01.

‡ Due à la pandémie COVID-19, TAAN effectués par un laboratoire de la RSS 01.

†† Cultures et TAAN effectués par un laboratoire de la RSS 06.

Limites

Les données doivent être interprétées avec prudence.

- Plusieurs prélèvements (pour culture ou pour TAAN) peuvent avoir été effectués chez une même personne. Les données récoltées ne permettent donc pas de distinguer le nombre de cas détectés par culture uniquement, par TAAN uniquement ou par TAAN et culture.
- De plus, il n'est pas possible de distinguer les cas provenant des personnes asymptomatiques et symptomatiques.
- Ce n'est qu'à partir de 2016 que l'ensemble des laboratoires a transmis le nombre total de cultures et TAAN avec résultat positif parmi l'ensemble des analyses réalisées. Ceci explique en grande partie l'augmentation du nombre d'analyses réalisées présentées ici. En 2020, un laboratoire n'a pas été en mesure de transmettre ses données puisque son système informatique ne le permettait pas. De plus, à cause de la pandémie de COVID-19, certains

laboratoires ont dû envoyer leurs spécimens à un laboratoire d'une autre région ce qui empêche de calculer des taux pour certaines régions et affecte les taux pour d'autres régions.

- Selon les informations transmises par la Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques (DGAUMIP), le nombre de cultures réalisées a diminué entre 2013-2014 jusqu'en 2015-2016 pour augmenter par la suite jusqu'en 2018-2019 (tableau 19). Pour les TAAN, les données de la DGAUMIP confirment une hausse linéaire du nombre d'analyses jusqu'en 2019-2020 (tableau 19). Une diminution importante du nombre de culture et de TAAN réalisés est observée en 2020-2021 (première année de la pandémie de COVID-19).
- Les données fournies par la DGAUMIP ne correspondent pas exactement aux données recueillies par le programme de surveillance de la résistance de *N. gonorrhoeae*, car :
 - La méthodologie d'extraction par les laboratoires peut être différente;
 - Il s'agit de données basées sur une année administrative et non sur une année « calendrier ».

Tableau 19 Nombre de cultures et de TAAN réalisés pour la recherche de *N. gonorrhoeae* selon la DGAUMIP³

Années	Nombre de cultures réalisés	Nombre de TAAN réalisés
2013-2014	86 958	496 801
2014-2015	77 701	554 822
2015-2016	75 406	614 685
2016-2017	82 614	692 692
2017-2018	90 541	721 686
2018-2019	87 416	794 039
2019-2020	74 533	859 608
2020-2021	27 314	683 819

³ Programme de biologie médicale, Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques, Ministère de la Santé et des Services Sociaux, communication personnelle de Jacynthe Blouin, DGAUMIP, à Ludivine Veillette-Bourbeau, DPITSS, le 20 décembre 2021. À noter qu'il s'agit ici du nombre de tests et non du nombre de personnes ayant subi un test. Plus d'un test, par exemple à plusieurs sites, peut avoir été effectué pour une personne pour un même épisode.

4 DISCUSSION ET CONCLUSION

En 2020, les analyses par culture représentent 4 % de l'ensemble des analyses pour la recherche de *N. gonorrhoeae*, effectuées au Québec (27 852 cultures faites/667 875 analyses par culture ou TAAN) et 14 % de l'ensemble des analyses positives (1229 cultures positives/8740 analyses positives par culture ou TAAN). La proportion des cas diagnostiqués par culture a diminué progressivement jusqu'en 2013 et oscille entre 23 et 28 % durant les années 2014 à 2019 et a atteint un creux à 21 % en 2020.

L'augmentation progressive des taux de positivité des cultures et des TAAN (avec exception pour 2020; année pandémique), suggère que la croissance du nombre de cas déclarés au système MAD0 ne reflète pas uniquement une augmentation du nombre de tests effectués mais aussi une propagation de l'infection dans la communauté.

En 2020, l'importante diminution du nombre de cultures et de TAAN effectués peut s'expliquer, entre autres, par le fait que les écouvillons pour les prélèvements *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* ont été monopolisés pour les prélèvements de COVID-19 ainsi que par le délestage des activités cliniques, diminuant l'accès aux prélèvements. L'augmentation du taux de positivité des cultures est possiblement dû au fait que les cultures effectuées en moindre nombre l'ont été surtout chez des patients symptomatiques s'étant présentés en clinique. Il est également possible que les personnes testées faisaient partie de groupes à risque pour *N. gonorrhoeae*, par exemple les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH) sous prophylaxie pré-exposition (PPrE).

La diminution des cas de *N. gonorrhoeae* observée en 2020 ne représente donc probablement pas une vraie diminution de cette infection en année de pandémie de COVID-19 où l'accès aux soins et aux analyses de laboratoire a été bouleversé. En contrepartie, les diverses mesures de confinement ont possiblement engendré une diminution des opportunités de transmission des infections gonococciques. Il importe donc d'interpréter les résultats de ce rapport avec prudence.

Le faible nombre de souches isolées chez les femmes limite la capacité de suivre l'évolution de la résistance dans cette population. En 2020, l'analyse d'une souche a été possible chez 24 % des cas masculins déclarés (994/4190) et 12 % des cas féminins (173/1449). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$). Malgré cette limite, les résultats de la surveillance démontrent que la résistance est au moins aussi présente chez les femmes que chez les hommes et n'appuient pas des recommandations de traitement différenciées selon le sexe.

La progression de la résistance à l'azithromycine est préoccupante, en particulier parce que cet antibiotique faisait partie, en 2019, de la combinaison recommandée en première intention pour les infections gonococciques documentées et pour le traitement syndromique de la cervicite et

de l'urétrite (C3G, en association avec azithromycine 1 g). Ce constat avait déjà contribué à la décision de modifier les recommandations de traitement de l'INESSS en avril 2018 : l'azithromycine 2 g n'est plus recommandée en monothérapie depuis cette mise à jour du guide d'usage optimal (GUO). Dans les cas où on ne peut administrer une céphalosporine, la combinaison recommandée est la gentamicine avec l'azithromycine 2 g ([GUO INESSS - Traitement pharmacologique ITSS](#)). Depuis août 2020, l'azithromycine 1 g n'est plus recommandée en combinaison avec une C3G comme traitement de première intention de l'infection génitale, qui consiste maintenant à administrer soit la ceftriaxone en monothérapie ou la céfixime en combinaison avec l'azithromycine 2 g. Ces modifications ont à nouveau été apportées en partie en réponse à l'évolution de la résistance à l'azithromycine et à la progression de la non sensibilité envers la céfixime.

En 2020, la proportion de résistance à l'azithromycine est significativement plus élevée chez les femmes (45 %) que chez les hommes (20 %). Compte tenu des informations très limitées disponibles, notamment en l'absence de données comportementales, seules des hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce phénomène. Il est possible que des modifications de pratique de prescription favorisant la doxycycline plutôt que l'azithromycine, particulièrement pour les infections rectales à *C. trachomatis*, puissent expliquer au moins en partie la diminution de résistance à l'azithromycine observée chez les hommes depuis 2017. Il est aussi possible que les femmes consomment plus d'azithromycine pour des indications cliniques autres que les ITSS ([Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – rapport de 2020](#)).

On peut espérer que la proportion d'infections gonococciques détectées par culture (seule ou en association avec un TAAN) se maintiendra à un niveau permettant d'assurer le suivi de l'évolution des souches résistantes, tant chez les hommes que chez les femmes. Dans le contexte actuel de l'augmentation de la résistance à l'azithromycine et l'émergence inquiétante de souches non sensibles à la céfixime en 2019, le respect des indications d'effectuer une culture s'avère crucial.

- La culture pour la recherche de *N. gonorrhoeae* demeure un test de choix en présence de signes ou de symptômes, en plus de faire un prélèvement pour la recherche de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* par TAAN ([GUO INESSS - ITSS approche syndromique](#)).

- Pour le dépistage des partenaires d'une personne atteinte d'une infection à *N. gonorrhoeae*, il est recommandé de procéder à une culture et un TAAN à partir des sites exposés ([Prélèvements et analyses recommandées chez une personne asymptomatique](#)).
- Un test de contrôle est recommandé dans tous les cas d'infection gonococcique, mais les analyses recommandées dépendent du site de l'infection et du moment auquel la personne se présente après le traitement ([GUO INESSS - Traitement pharmacologique ITSS](#) et [GUO INESSS - Prélèvements et analyses recommandées chez une personne asymptomatique](#)).
 - En cas d'infection pharyngée : TAAN et culture effectués le plus tôt possible à partir de 2 semaines après la fin du traitement OU culture effectuée le plus tôt possible à partir de 3 jours et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement.
 - En cas d'infection autre que pharyngée : TAAN effectué le plus tôt possible à partir de 2 semaines après la fin du traitement. Une culture effectuée le plus tôt possible à partir de 3 jours et jusqu'à 2 semaines après la fin du traitement est également envisageable.
- Lorsque le TAAN est positif pour *N. gonorrhoeae*, il est souhaitable de demander une culture avant le début du traitement afin de déterminer la sensibilité de la souche. La culture ne doit toutefois pas retarder le traitement ([Prélèvements et analyses recommandées chez une personne asymptomatique](#)).

La surveillance de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques est capitale parce qu'elle permet d'orienter les guides thérapeutiques et soutenir la pratique clinique. Il est donc primordial de maintenir la surveillance provinciale afin de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques. D'ailleurs, ce programme a été maintenu malgré la pandémie de COVID-19. Bien que le nombre de souches analysées au LSPQ soit moindre en 2020 qu'au cours des années précédentes, le nombre de souches non sensibles à la céfixime a augmenté au Québec en 2020, une augmentation qui avait déjà été observée en 2019. Il faudra surveiller si la diminution du nombre de cas observée en 2020 se maintient dans les prochaines années ou bien si cette situation est ponctuelle et reliée à la pandémie.

ANNEXE 1 FORMULAIRE 2020 DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES SOUCHES DE *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Nom du CISSS / CIUSSS : _____ Nom de l'installation : _____ Numéro du centre : _____		Formulaire annuel <div style="font-size: 2em; color: green; font-weight: bold; margin: 10px 0;">2020</div> 5 janvier 2020 au 2 janvier 2021
Cultures	Nombre total ⁽¹⁾ de culture(s) positive(s)	Nombre total de culture(s) réalisée(s) (résultats positifs + résultats négatifs) ⁽²⁾
TAAN	Nombre total ⁽¹⁾ de TAAN positifs ⁽³⁾	Nombre total de TAAN réalisés (résultats positifs + résultats négatifs) ^(2, 3)

1 Le total peut inclure plus d'un échantillon positif chez une même personne.

2 Le total des résultats positifs et des résultats négatifs.

3 Le nombre de TAAN positifs doit tenir compte de la confirmation finale du LSPQ (ex: TAAN de confirmation du LSPQ sur spécimen pharyngé).
 Lorsqu'il y a confirmation par TAAN effectué au LSPQ, ce résultat doit donc être utilisé dans ce formulaire et non celui initialement obtenu au centre hospitalier.

NOTES

Veuillez compiler vos données selon la date de prélèvement du spécimen.

Le laboratoire qui achemine ses échantillons à un autre centre (laboratoire) **NE doit PAS remplir le formulaire** afin d'éviter une double déclaration.

Ainsi, le formulaire doit être complété seulement par le laboratoire qui effectue les analyses et qui est susceptible de dépister ou de diagnostiquer une infection.

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. Si votre laboratoire réalise la culture, vous devez compléter la section «culture» du présent formulaire.

Un laboratoire n'effectuant que l'épreuve de sensibilité aux antibiotiques **NE doit PAS comptabiliser ces souches dans le présent formulaire.**

**Veuillez nous faire parvenir toutes les souches de *N. gonorrhoeae* isolées de votre centre,
et ce, peu importe le site et la date de prélèvement.**

Veuillez retourner ces informations par courriel à la fin de l'année : marqueurs@inspq.qc.ca

Centre de référence
et d'expertise



www.inspq.qc.ca

*Institut national
de santé publique*

Québec

