

ÉCLOSIONS



ÉCLOSION

Défis concernant les éclosions de *Cyclospora* liés aux produits frais

247

SURVEILLANCE

Une nouvelle souche d'hépatite C parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)

253

Est-ce que tous les *E. coli* producteurs de Shiga-toxine provoquent le même degré de la maladie?

261

PROCHAIN NUMÉRO LE 3 OCTOBRE 2019



RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est une revue scientifique bilingue révisée par les pairs et en accès libre publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit des informations pratiques et fiables aux cliniciens et aux professionnels de la santé publique ainsi qu'aux chercheurs, aux décideurs politiques, aux enseignants, aux étudiants et aux autres personnes qui s'intéressent aux maladies infectieuses.

Le comité de rédaction du RMTC est composé de membres en provenance du Canada, des États-Unis, de l'Union européenne et de l'Australie. Les membres du conseil sont des experts reconnus dans le monde entier et actifs dans les domaines des maladies infectieuses, de la santé publique et de la recherche clinique. Ils se rencontrent quatre fois par année et fournissent des avis et des conseils à la rédactrice scientifique en chef du RMTC.

Bureau de la rédaction

Rédactrice scientifique en chef

Patricia Huston, M.D., M.S.P.

Éditrices scientifiques associées

Catherine Allen-Ayodabo M.D., MPH
Erika Bontovics, M.D., FFPH (UK), CIC

Responsables de la production

Wendy Patterson
Lyal Saikaly

Assistante à la rédaction

Laura Rojas Higuera

Soutien web

Liang (Richard) You

Réviseuses

Alejandra Dubois, Ph.D.
Joanna Odrowaz-Pieniazek
Laura Stewart-Davis

Références Photographiques

Consommer des produits frais est bon pour la santé; toutefois, si les baies et les légumes feuillus sont contaminées par le parasite *Cyclospora*, cela peut provoquer une gastro-entérite. Prenez connaissance des défis d'identifier la source d'une éclosion de cyclospore. (<https://www.shutterstock.com/image-photo/assortment-fresh-fruits-vegetables-berries-bunch-351003551>)

Membre du comité de rédaction du RMTC

Heather Deehan, infirmière autorisée,
B. Sc, MHSc
Centre du vaccin, Division des
approvisionnements UNICEF
Copenhagen, Danemark

Michel Deilgat, C.D., M.D., M.A.P.,
CCPE
Centre des maladies infectieuses
d'origine alimentaire,
environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du
Canada, Ottawa, Canada

Jacqueline J Gindler, M.D.
Centre de prévention et de contrôle
des maladies
Atlanta, États-Unis

Richard Heller, B.M. B.C., M.D., FRCP
Universités de Manchester,
Royaume-Uni et Newcastle, Australie

Rahul Jain, M.D., CCMF, MScCH
Department of Family and Community
Medicine (Département de médecine
familiale et communautaire) de
l'Université de Toronto et Sunnybrook
Health Sciences Centre, Toronto,
Canada

Jennifer LeMessurier, M.D., M.S.P.,
Santé publique et médecine
préventive, Université d'Ottawa,
Ottawa, Canada

Caroline Quach, M.D., M. Sc, FRCPC,
FSHEA
Microbiologiste-infectiologue
pédiatrique, Centre hospitalier
universitaire Sainte-Justine et
Université de Montréal, Montréal,
Québec, Canada

Contactez-le bureau de la rédaction

phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca
613.301.9930



ÉCLOSIONS

TABLE DES MATIÈRES

RAPPORT D'ÉCLOSION

Utilisation d'une étude cas-témoins et d'une banque de témoins afin de mener une enquête sur une écloison de cyclosporose d'origine locale au Canada en 2016 247

V Morton, K Meghnath, M Gheorghe, A Fitzgerald-Husek, J Hobbs, L Honish, S David

SURVEILLANCE

Émergence d'une souche de génotype 4d détectée chez des hommes du Québec grâce à la surveillance moléculaire des génotypes du virus de l'hépatite C, de 2001 à 2017 253

DG Murphy, R Dion, M Simard, ML Vachon, V Martel-Laferrrière, B Serhir, J Longtin

Les *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga en Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017 : Analyse visant à éclairer les directives d'exclusion 261

K Noftall, M Taylor, L Hoang, E Galanis

Surveillance des expositions en laboratoire aux agents pathogènes humains et aux toxines : Canada 2018 268

D Choucraallah, L Sarmiento, S Ettles, F Tanguay, M Heisz, E Falardeau

AVIS DE WEBINAIRE

Grippe saisonnière : recommandations 2019–2020 du CCNI et de l'AMMI Canada, le 3 octobre 2019 277



Utilisation d'une étude cas-témoins et d'une banque de témoins afin de mener une enquête sur une éclosion de cyclospore d'origine locale au Canada en 2016

V Morton^{1*}, K Meghnath², M Gheorghe², A Fitzgerald-Husek³, J Hobbs⁴, L Honish⁵, S David⁶

Cette oeuvre est mise à disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Résumé

Contexte : *Cyclospora* est un parasite intestinal qui n'est pas endémique au Canada. Toutefois, des éclosions nationales de cas d'infection contractée à l'échelle locale ont été signalées depuis 2013. Ces éclosions étaient probablement associées à la consommation de produits importés de pays où *Cyclospora* est endémique. L'identification de la source peut s'avérer difficile en raison des délais de signalements et de la traçabilité limitée des produits.

Objectif : Rapporter une éclosion nationale de cyclospore d'origine locale, faire ressortir les défis d'enquêter sur ces éclosions, et documenter l'utilisation d'une banque de témoins pour la première fois en vue de recruter des témoins dans le cadre d'une étude d'éclosion cas-témoin nationale au Canada.

Méthodologie : Les cas de cyclospore ont été identifiés par le biais de tests de laboratoire provinciaux et signalés par les provinces au niveau national. Les cas ont été interrogés sur les expositions alimentaires au moyen d'un questionnaire, et les expositions alimentaires rapportées par les cas ont été comparées aux valeurs de référence du Foodbook. Pour circonscrire les produits alimentaires d'intérêt, une étude cas-témoins avec appariement a été réalisée. Les groupes témoins de l'étude ont été recrutés principalement à partir d'une banque de témoins, c'est-à-dire une liste de personnes qui avaient précédemment accepté de participer à des enquêtes relatives à la santé publique.

Résultats : Au total, 87 cas de cyclospore d'origine locale, dont les dates d'apparition ou de déclaration se situent entre le 19 mai et le 10 août 2016, ont été signalés par quatre provinces. Comparer les cas d'exposition aux valeurs de référence Foodbook a permis de déterminer plusieurs produits alimentaires d'intérêt, notamment les mûres, d'autres baies, des fines herbes et des légumes feuillus. L'étude cas-témoins indique que les mûres et les salades mesclun ont plus été consommées par les cas que par les témoins. En raison du manque de détails sur les produits pour les mûres et le mesclun, la source de l'épidémie n'a pas été établie de façon concluante.

Conclusion : Les mûres constituaient le principal produit alimentaire d'intérêt, mais elles n'ont pas pu être établies comme source concluante en raison du manque de traçabilité. La banque de témoins s'est révélée être un outil utile pour le recrutement.

Affiliations

¹ Agence de la santé publique du Canada, Guelph, Ontario

² Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, Ontario

³ Service de santé publique de la région de York, Newmarket, Ontario

⁴ Santé publique Ontario, Toronto, Ontario

⁵ Services de santé de l'Alberta, Edmonton, Alberta

⁶ Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

*Correspondance:

vanessa.morton@canada.ca

Citation proposée : Morton V, Meghnath K, Gheorghe M, Fitzgerald-Husek A, Hobbs J, Honish L., David S. Utilisation d'une étude cas-témoins et d'une banque de témoins afin de mener une enquête sur une éclosion de cyclospore d'origine locale au Canada en 2016. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2019;45(9): 247-52. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i09a01f>

Mots-clés : *Cyclospora*, éclosion, étude cas-témoins, cyclospore, Canada



Introduction

Cyclospora cayetanensis est un parasite entérique qui cause la gastroentérite (1). *Cyclospora* n'est pas endémique au Canada; les cas sont souvent associés à des voyages internationaux. Les cas de cyclosporose d'origine locale sont probablement associés à la consommation de produits importés de pays où *Cyclospora* est endémique (2). Par exemple, dans les années 90, plusieurs éclosions ont été associées à des framboises importées du Guatemala; des restrictions à l'importation ont mis fin à ces éclosions (3). Depuis 2013, des éclosions nationales de cyclosporose d'origine locale se produisent au Canada chaque printemps et durant l'été. Cependant, l'identification de la source a été difficile en raison du manque de méthode de typage moléculaire, des retards considérables dans le signalement des cas et de la traçabilité limitée des produits.

Une étape importante dans les enquêtes sur les éclosions d'origine alimentaire est la génération d'hypothèses, et l'une des techniques de génération d'hypothèses consiste à comparer les expositions alimentaires signalées par les cas aux expositions rapportées par la population générale (4). Au Canada, les enquêteurs peuvent utiliser les valeurs de référence du Foodbook pour les comparaisons. Le Foodbook est le résultat d'un sondage téléphonique effectué auprès de la population, qui a été mené dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada pendant un an (en 2014 à 2015), et dont le principal objectif était de décrire les aliments consommés par les Canadiens sur une période de sept jours. Les études cas-témoins sont également couramment utilisées pour la génération d'hypothèses lors d'enquêtes sur les éclosions. Cependant, elles peuvent être longues et coûteuses à mener. L'un des défis associés à ces études est de disposer d'une méthode efficace pour recruter des témoins. Une banque de témoins a été créée dans le cadre de l'étude Foodbook afin de faire face à ce défi. On a demandé aux participants s'ils souhaitaient être contactés pour prendre part à d'autres enquêtes liées à des éclosions ou projets de recherche. L'utilisation d'une banque de témoins pour recruter des participants a été une réussite en Australie, particulièrement en ce qui concerne les enquêtes sur les éclosions et d'autres projets de recherche en santé publique dans ce pays (5,6).

L'objectif de ce rapport est de décrire l'enquête portant sur une éclosion à l'échelle nationale de cyclosporose d'origine locale en 2016, et de mettre en lumière certains des défis associés à l'enquête sur cette éclosion au Canada.

Détection des éclosions

Le 27 juin 2016, des responsables de la santé publique de la Colombie-Britannique ont informé l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) de leur premier cas de cyclosporose d'origine locale cette année-là. En date du 9 juillet 2016, l'Ontario et l'Alberta avaient signalé huit cas d'origine locale. L'ASPC,

en collaboration avec des partenaires locaux, provinciaux et fédéraux, a rapidement lancé une enquête nationale sur ces éclosions.

Méthodologie

Enquête épidémiologique

Un cas associé à l'éclosion de cyclosporose fut défini comme étant une infection confirmée en laboratoire par *C. cayetanensis* chez un résident ou un visiteur du Canada, avec l'apparition des symptômes le 1^{er} avril 2016 ou après cette date, et sans antécédent de voyage à l'extérieur du Canada ou des États-Unis au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes. Les cas ont été dépistés conformément aux normes de diagnostic provinciales et signalés à l'ASPC par les responsables provinciaux de la santé publique. Des données relatives aux expositions alimentaires au cours des 14 jours précédant l'apparition de la maladie ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire spécifique à la cyclosporose. Certains cas ont été interrogés à nouveau par des enquêteurs centralisés au niveau national ou local si les entretiens initiaux n'avaient pas permis d'obtenir les détails requis sur les expositions ou le produit. Des données ont été recueillies sur l'exposition aux baies fraîches, aux herbes, aux légumes feuillus, aux pois et à d'autres légumes; seule l'exposition aux produits frais a été prise en compte. Les fréquences d'exposition ont été comparées aux valeurs de référence des aliments de l'étude Foodbook pour les mois de mai, juin, juillet et août pour les provinces touchées, en utilisant des probabilités binomiales et un seuil de signification de $p = 0,05$ (7,8).

Étude cas-témoins

Une étude cas témoins a été menée pour déterminer les aliments qui sont associés à la maladie. Les cas pouvaient être inclus dans l'étude s'ils répondaient à la définition de cas d'éclosion et avaient à la fois un questionnaire raisonnablement complet ainsi qu'une date connue d'apparition de la maladie. La date d'apparition devait être après le 31 mai 2016, et la maladie devait avoir été signalée au plus tard le 26 septembre 2016. Les témoins ont été jumelés à chaque cas en fonction du groupe d'âge (10 à 19 ans, 20 à 69 ans et plus de 70 ans) ainsi que leur lieu de résidence en se basant sur le premier chiffre du code postal (9). Les témoins ont été interrogés sur leurs expositions alimentaires pendant la même période de 14 jours que les cas. Trois témoins ont été sélectionnés pour chaque cas afin de maximiser la puissance statistique des résultats en fonction de la taille estimée de l'échantillon. Le recrutement s'est déroulé à l'aide d'une banque de témoins, c'est-à-dire un répertoire des coordonnées de personnes interrogées dans le cadre de l'étude Foodbook, qui avaient accepté d'être contactées à des fins de recherche ou d'enquête. Le recrutement supplémentaire, une fois la banque de témoins épuisée, a été effectué via la méthode de composition aléatoire.



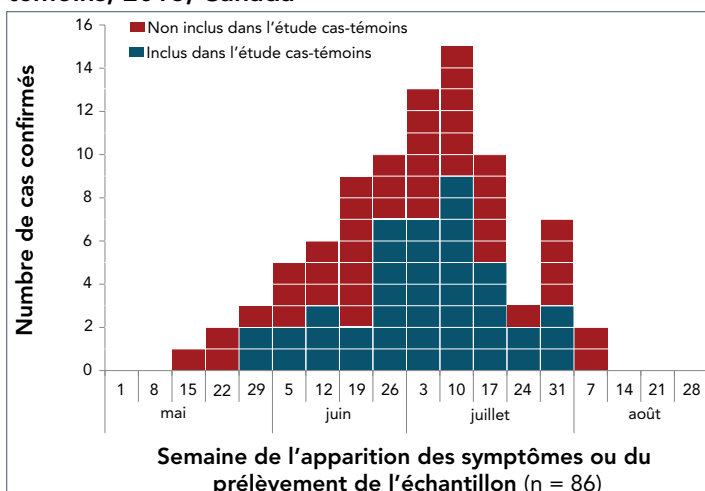
Les données des cas-témoins ont été analysées à l'aide des rapports de cotes (RC) de McNemar pour les cas appariés. Les facteurs relevés dans l'analyse à une variable, avec des RC supérieurs à un et une valeur de p inférieure à 0,2, ont été inclus dans un modèle de régression multivariable. Les facteurs ont été retirés en utilisant une régression progressive descendante; les variables demeurent dans le modèle si elles modifient les coefficients de signification par plus de 20 % (10,11).

Résultats

Enquête épidémiologique

Au total, 87 cas de cyclospore d'origine locale ont été relevés dans quatre provinces (Ontario, $n = 75$; Québec, $n = 8$; Alberta, $n = 2$; Colombie-Britannique, $n = 2$). Les dates de l'apparition des symptômes et de prélèvement de l'échantillon s'échelonnaient du 19 mai au 10 août 2016 (figure 1). Un cas a été exclu de l'historique alimentaire en raison de l'incertitude entourant la date du début (signalée à la « mi-juillet ») et du long délai écoulé entre la période d'exposition et l'entretien (la date d'isolement était le 23 septembre 2016).

Figure 1 : Nombre de cas confirmés d'éclosion de cyclospore d'origine locale, par date d'apparition des symptômes ou de prélèvement de l'échantillon, et statut d'inclusion ou d'exclusion dans l'étude cas-témoins, 2016, Canada^a



^a Un cas d'éclosion a été exclu, car aucune date n'était disponible relativement à l'apparition des symptômes ni au prélèvement de l'échantillon; seule une date d'isolement était disponible

L'âge médian des cas était de 51 ans (intervalle de 15 à 89 ans) et 52 % étaient des femmes. Un cas a été hospitalisé. Il n'y a eu aucun décès.

Les données relatives à l'exposition étaient disponibles pour 86 cas. Les produits alimentaires les plus fréquemment signalés étaient la laitue romaine (51/70, 73 %), les fraises (51/74, 69 %) et les autres baies (51/74, 69 %) (tableau 1). Comparativement aux valeurs de référence du Foodbook, les cas de cyclospore ont signalé les sept expositions alimentaires suivantes beaucoup plus

fréquemment ($p \geq 0,05$) que la population générale : framboises, mûres, coriandre, persil, laitue romaine, épinards et mesclun.

Étude cas-témoins

Quarante-deux cas répondaient aux critères d'inclusion de l'étude cas-témoins. Ils ont été appariés avec 126 témoins (117 de la banque de témoins et neuf inscrits via la méthode de composition aléatoire). Les taux de réponse pour la banque de témoins et la méthode de composition aléatoire ont été respectivement de 60 % et de 24 %.

Une analyse appariée univariée a indiqué que les cas étaient beaucoup plus susceptibles que les témoins d'avoir été exposés à des mûres (RC = 2,50; intervalles de confiance [IC] à 95 % = 1,16 à 4,91) et au mesclun (RC = 2,50; IC à 95 % = 1,01–5,48) (tableau 1). Une analyse multivariée utilisant une méthode de régression progressive descendante a révélé que seule l'exposition aux mûres était significative; l'exposition au mesclun et à la roquette a été incluse dans le modèle à titre de variable confusionnelle.

Enquête sur la salubrité des aliments

À partir des résultats de l'étude cas-témoins, des tentatives ont été effectuées pour repérer les aliments qui étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir été consommés par les cas. Les renseignements sur la marque, les dates d'achat, les cartes de fidélité et les enregistrements des commerces ont été utilisés. Des données sur les importations ont été demandées en ce qui concerne les mûres et le mesclun pour la période de mai à août 2016; les données relatives à l'importation concernant les salades mesclun n'étaient pas disponibles.

Un même pays d'origine ou un fournisseur commun de mûres n'a pas été identifié compte tenu du peu de renseignements disponibles. Le Mexique était le plus gros fournisseur de mûres en mai, représentant 64 % des importations canadiennes. Cette part de marché a diminué à 20 % en juin et de 3 % à 4 % en juillet et août. Pendant ces deux mois, la majorité des mûres importées au Canada provenaient des États-Unis. Le Guatemala était à l'origine de 0,2 % des importations de mûres de mai à août.

Intervention de santé publique

Le public a été informé de la flambée de cas de cyclospore d'origine locale par le biais d'un avis de santé publique affiché sur le site Web de l'ASPC. Puisqu'aucun produit spécifique n'a été repéré, des recommandations générales de prévention ont été fournies. Ces recommandations incitent les gens à cuire les produits importés de pays où *Cyclospora* est présent, et à consommer des produits frais cultivés dans des pays où *Cyclospora* n'est pas courant. On a conseillé aux voyageurs se rendant dans un pays où *Cyclospora* est présent d'éviter les aliments lavés dans de l'eau potable locale, de ne boire que de l'eau provenant d'une source sûre, et de manger des aliments cuits ou des fruits pouvant être pelés.



Tableau 1 : Résultats de la comparaison de probabilité binomiale entre les valeurs de référence du Foodbook et les rapports de cotes de l'étude cas-témoins

Produit alimentaire	Référence Foodbook (rappel de sept jours) ^a			Étude cas-témoins (rappel de 14 jours) ^b			
	Cas exposés (%)	Témoins ^c exposés (%)	Probabilité binomiale (Valeur de p)	Cas exposés (%)	Témoins exposés (%)	Rapport des cotes	Valeur de p
Framboises	69	64	0,007	68	79	0,57	0,16
Mûres	51	30	<0,001	53	50	1,09	0,81
Autres baies	43	11	<0,001	49	28	2,50	0,02
Basilic	69	Aucune donnée ^d	S. O.	73	59	1,86	0,12
Coriandre	23	22	0,11	24	35	0,60	0,23
Persil	42	19	<0,001	38	39	0,96	0,93
Autres herbes fraîches	47	33	0,01	53	39	1,78	0,16
Laitue Iceberg	27	Aucune donnée ^d	S. O.	32	24	1,48	0,37
Laitue romaine	39	44	0,06	44	64	0,45	0,03
Épinards	73	53	<0,001	76	84	0,60	0,27
Mélange de salade mesclun	48	33	0,003	50	67	0,49	0,06
Roquette	30	18	0,003	30	15	2,50	0,03
Autres laitues ou légumes-feuilles	42	Aucune donnée ^d	S. O.	46	31	1,92	0,13
Pois	43	Aucune donnée ^d	S. O.	46	42	1,18	0,66
Pois mange-tout	15	29	0,002	20	37	0,42	0,05
Pois sucrés	10	Aucune donnée ^d	S. O.	11	26	0,35	0,17

Abréviations : S. O., sans objet; <, inférieur à

^a La référence Foodbook était basée sur tous les cas (n = 86)

^b L'étude cas-témoins était basée sur les cas éligibles (n = 42) et les témoins (n = 126)

^c Les témoins Foodbook étaient des personnes âgées de plus de 10 ans vivant en Alberta, en Colombie-Britannique, en Ontario ou au Québec, et dont les renseignements ont été recueillis via un sondage téléphonique effectué auprès de la population, qui a été mené dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada sur une période d'un an (2014 et 2015); ceci incluait les gens interviewés entre mai et septembre 2016 (étude non publiée)

^d Étant donné que ces produits alimentaires n'étaient pas inclus dans l'enquête Foodbook, la probabilité binomiale n'a pas été calculée

Discussion

Cette enquête sur les éclosions met en relief certains des problèmes liés à l'identification de la source des éclosions de cyclospore. Malgré une enquête approfondie, la source de cette éclosion n'a pas été établie. Toutefois, les renseignements sur l'exposition provenant du Foodbook et l'étude cas-témoins ont été utiles pour formuler des hypothèses. À notre connaissance, cette éclosion a donné lieu à la première occasion de mettre sur pied une étude cas-témoins, menée dans le cadre d'une enquête sur une éclosion nationale de cyclospore au Canada. De plus, la banque de témoins s'est révélée un outil efficace pour le recrutement de témoins.

Bien que les mûres n'aient pas été identifiées de façon concluante comme étant la source de l'éclosion, elles ont été ciblées comme un produit alimentaire d'intérêt à la fois dans le Foodbook et dans l'étude cas-témoins. En outre, l'étude cas-témoins a permis de renforcer la preuve que les mûres

constituaient une source suspecte. La seule raison pour laquelle ces résultats ne pouvaient pas prouver que les mûres étaient à l'origine de l'éclosion était le manque de précision quant à la marque ou le producteur de mûres consommées par les cas. Ces résultats concordaient avec les éclosions de cyclospore d'origine locale contractées au Canada en 2014 et 2015, alors que les mûres avaient été signalées comme étant l'une des multiples sources présumées de la flambée (*Agence de la santé publique du Canada. Enquête multiprovinciale sur les éclosions de cyclospore en Colombie-Britannique, au Québec et en Ontario : Résumé épidémiologique définitif, Rapport non publié*). Cette conclusion est également corroborée par l'examen des données d'importation de mûres, qui a révélé que le Mexique était un important fournisseur de mûres au Canada en mai et au début de juin. Compte tenu de la période d'incubation de la cyclospore (jusqu'à 14 jours) et de la durée de conservation des mûres (jusqu'à 21 jours), les maladies associées à ces mûres auraient pu survenir plus d'un mois après l'importation, concordant avec le moment le plus fort de l'éclosion, au mois de juillet (3,12). *Cyclospora* est endémique au Mexique et des cas



de cyclosporose ont été signalés chez des Canadiens voyageant au Mexique (13). Il est vraisemblable qu'un autre produit ou plusieurs produits alimentaires aient également contribué à cette éclosion, puisque seulement 43 % des cas ont signalé avoir consommé des mûres; de plus, le pourcentage de cas déclarant avoir consommé des mûres diminue parmi ceux ayant signalé des dates d'apparition tardive de la maladie.

La comparaison du Foodbook et l'analyse cas-témoins ont toutes deux permis de déterminer que le mesclun constituait un autre sujet d'intérêt. Cependant, l'interprétation de cette constatation a été restreinte par le manque d'uniformité relativement aux types de laitues identifiés comme des « salades mesclun » et par un manque de détails concernant l'emballage et la marque. Ces motifs ont empêché de déterminer de façon concluante l'identification d'un produit spécifique.

Forces et limites

Cette éclosion a démontré l'utilité d'une banque de témoins pour faciliter le recrutement dans le cadre d'une étude cas-témoins. Le fait de posséder une liste de personnes disposées à participer à des enquêtes a facilité l'amorce rapide et rentable d'une étude cas-témoins. En outre, le taux de réponse de la banque de témoins a été beaucoup plus élevé que celui de la méthode de composition aléatoire. La baisse de l'usage des téléphones filaires par les ménages, en plus de la grande disponibilité de l'afficheur, ont compliqué le recrutement de personnes par l'entremise de la méthode de composition aléatoire. Cependant, l'utilisation d'une banque de témoins introduit la possibilité d'un biais de sélection, car les personnes qui acceptent de participer à la banque de témoins peuvent être fort différentes de la population en général.

Une autre limite importante à considérer est que les périodes de temps relatives à l'historique alimentaire pour les données de l'étude de cas-témoins et les données du Foodbook différaient : les participants au Foodbook ont été interrogés sur un historique alimentaire de sept jours, alors que les cas de cette enquête ont été interrogés sur les expositions pendant 14 jours, en se fondant sur la période d'incubation de *Cyclospora*. Cette différence quant à la période de rappel peut avoir eu comme conséquence que davantage de produits alimentaires ont été signalés, et ce, à des fréquences plus élevées, par les cas plutôt que par la population de référence de Foodbook.

Prochaines étapes

Les études cas-témoins constituent un outil d'investigation utile, car elles permettent de déceler une source alimentaire plus susceptible d'être consommée par les cas liés aux éclosions que par les témoins; cependant, des données de laboratoire et/ou des renseignements de traçabilité supplémentaires sont nécessaires pour désigner la source avec certitude.

Cette enquête met également en évidence la nécessité de revoir les stratégies visant à assurer l'efficacité des enquêtes liées à la

cyclosporose d'origine locale. La collecte de données de qualité relativement à l'achat et à l'exposition aux aliments par les cas au moment de l'entretien initial est essentielle, mais difficile, en raison de la longue période d'incubation et de la durée de conservation limitée des produits. L'absence de méthodes de laboratoire couramment disponibles pour typer *Cyclospora* constitue un autre enjeu majeur en matière d'investigation. Une solution envisageable serait de concentrer les efforts sur le dépistage et l'examen de grappes ou agrégats d'événements ou de lieux où les cas sont plus susceptibles d'avoir contracté la maladie après avoir été en contact avec un produit alimentaire contaminé. Des discussions plus poussées avec les pays exportateurs de produits où *Cyclospora* est endémique pourraient aider à mettre en place des mesures de prévention et de contrôle.

Conclusion

Les résultats de cette enquête sur les éclosions nous permettent de mieux comprendre cette maladie au Canada, en plus de démontrer qu'une banque de témoins peut constituer un outil efficace en vue de mener des études cas-témoins dans le cadre d'enquêtes de santé publique.

Déclaration des auteurs

V. M. — Enquête, méthodologie, rédaction (première ébauche, examen et révision)

K. M. et M. G. — Enquête, méthodologie, rédaction (examen et révision)

A. F. H., J. H., L. H. et S. D. — Enquête, rédaction (examen et révision)

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Nous tenons à remercier nos collègues du Centre de lutte contre la maladie de la Colombie-Britannique, de Santé Alberta, des Services de santé de l'Alberta, de Santé publique Ontario, du ministère de la Santé et des soins de longue durée de l'Ontario, du ministère de la Santé et des services sociaux du Québec, de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada, ainsi que des laboratoires de santé publique en Colombie-Britannique, en Alberta, en Ontario et au Québec.

Financement

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de l'Agence de la santé publique du Canada.



Références

1. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 20th edition. Washington (DC): American Public Health Association; 2014.
2. Hedberg CW, Osterholm MT. Foodborne outbreaks caused by Cyclospora: the message is more important than the messenger. *Epidemiol Infect* 2016 Jul;144(9):1803–6. [DOI PubMed](#)
3. Herwaldt BL, Beach MJ; Cyclospora Working Group. The return of Cyclospora in 1997: another outbreak of cyclosporiasis in North America associated with imported raspberries. *Ann Intern Med* 1999 Feb;130(3):210–20. [DOI PubMed](#)
4. CIFOR. Guidelines for foodborne disease outbreak response (CIFOR Guidelines). Atlanta (GA): Council to Improve Foodborne Outbreak Response; 2009. <https://cifor.us/products/guidelines>
5. Munnoch SA, Ward K, Sheridan S, Fitzsimmons GJ, Shadbolt CT, Piispanen JP, Wang Q, Ward TJ, Worgan TL, Oxenford C, Musto JA, McAnulty J, Durrheim DN. A multi-state outbreak of Salmonella Saintpaul in Australia associated with cantaloupe consumption. *Epidemiol Infect* 2009 Mar;137(3):367–74. [DOI PubMed](#)
6. Stafford RJ, Schluter P, Kirk M, Wilson A, Unicomb L, Ashbolt R, Gregory J and the OzFoodNet Working Group. A multi-centre prospective case-control study of campylobacter infection in persons aged 5 years and older in Australia. *Epidemiol Infect* 2007 Aug;135(6):978–88. [DOI PubMed](#)
7. Centre des Maladies Infectieuses d'origine Alimentaire, Environnementale et Zoonotique, Direction Générale de la Prévention et Contrôle des Maladies Infectieuses, Agence de la Santé Publique du Canada. Rapport foodbook. Guelph (ON): Agence de la Santé Publique du Canada; 2015. http://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP40-146-2015-fra.pdf
8. Gaulin C, Levac E, Ramsay D, Dion R, Ismail J, Gingras S, Lacroix C. Escherichia coli O157:H7 outbreak linked to raw milk cheese in Quebec, Canada: use of exact probability calculation and casecase study approaches to foodborne outbreak investigation. *J Food Prot* 2012 May;75(5):812–8. [DOI PubMed](#)
9. Code postal : Définition détaillée. Ottawa (ON): Statistique Canada; (Accédé 2018-09-17). <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/92-195-x/2011001/other-autre/pc-cp/pc-cp-fra.htm>
10. Rimhanen-Finne R, Niskanen T, Hallanvuo S, Makary P, Haukka K, Pajunen S, Siitonen A, Ristolainen R, Pöyry H, Ollgren J, Kuusi M. Yersinia pseudotuberculosis causing a large outbreak associated with carrots in Finland, 2006. *Epidemiol Infect* 2009 Mar;137(3):342–7. [DOI PubMed](#)
11. Dohoo I, Martin W, Stryhn H, editors. Methods in epidemiologic research. Charlottetown (PEI): VER Inc.; 2012.
12. Perkins-Veazie P, Collins JK, Clark JR. Shelf-life and quality of 'Navaho' and 'Shawnee' blackberry fruit stored under retail storage conditions. *J Food Qual* 1999;22(5):535–44. [DOI](#)
13. Nichols GL, Freedman J, Pollock KG, Rumble C, Chalmers RM, Chiodini P, Hawkins G, Alexander CL, Godbole G, Williams C, Kirkbride HA, Hamel M, Hawker JI. Cyclospora infection linked to travel to Mexico, June to September 2015. *Euro Surveill* 2015;20(43): [DOI PubMed](#)



Émergence d'une souche de génotype 4d détectée chez des hommes du Québec grâce à la surveillance moléculaire des génotypes du virus de l'hépatite C, de 2001 à 2017

DG Murphy^{1*}, R Dion^{1,2}, M Simard³, ML Vachon⁴, V Martel-Laferrrière⁵, B Serhir¹, J Longtin¹

Résumé

Contexte : La phylogénie moléculaire sert habituellement à confirmer les événements de transmission du virus de l'hépatite C (VHC). Depuis novembre 2001, le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) utilise aussi la phylogénie moléculaire pour la surveillance des génotypes du VHC.

Objectif : Décrire l'émergence d'une souche spécifique du génotype 4d (G4d) du VHC et ses caractéristiques en utilisant la phylogénie moléculaire comme outil de surveillance pour déceler les agrégats de souches de VHC.

Méthodes : Le LSPQ a procédé de façon prospective à un séquençage de Sanger et à une analyse phylogénétique afin de déterminer les génotypes de VHC dans les échantillons prélevés entre novembre 2001 et décembre 2017. Lorsqu'un agrégat important de G4d fut détecté, des renseignements démographiques, l'état de l'infection au VIH et les résultats d'un test de dépistage de la syphilis ont été analysés.

Résultats : Les analyses phylogénétiques réalisées sur environ 22 000 cas ont permis de déceler 122 cas de G4d. Un agrégat important de G4d, composé de 37 cas, a été repéré. Deux cas ont été décelés en 2010, 10 entre 2011 et 2014, et 25 entre 2015 et 2017. Les cas formant l'agrégat se concentraient dans deux régions sociosanitaires urbaines. Comparativement à d'autres cas de G4d, ceux formant l'agrégat étaient tous des hommes ($p < 0,001$) et plus fréquemment séropositifs pour le VIH (risque relatif ajusté: 4,4; intervalle de confiance à 95 %: 2,5–7,9). Vingt-sept (73 %) des cas de l'agrégat présentaient des résultats positifs à un test de dépistage de la syphilis. Dans cet agrégat et dans quatre cas connexes, les séquences se situaient dans la même lignée monophylétique que les séquences de G4d rapportées en Europe chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) séropositifs pour le VIH.

Conclusion : La phylogénie moléculaire a permis de détecter et de surveiller la transmission continue d'une souche spécifique du G4d du VHC chez des hommes séropositifs et séronégatifs pour le VIH au Québec, ainsi que sa propagation transcontinentale. Ces renseignements peuvent servir à orienter les stratégies d'intervention pour éviter la transmission du VHC chez les HARSAH.

Citation proposée : Murphy DG, Dion R, Simard M, Vachon ML, Martel-Laferrrière V, Serhir B, Longtin J. Émergence d'une souche de génotype 4d détectée chez des hommes du Québec grâce à la surveillance moléculaire des génotypes du virus de l'hépatite C, de 2001 à 2017. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2019;45(9):253–60. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i09a02f>

Mots clés : VHC, génotype, G4d, surveillance, analyse phylogénétique, agrégat, épidémiologie moléculaire, hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, HARSAH

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Institut national de santé publique du Québec, Laboratoire de santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue, Québec

² École de santé publique de l'Université de Montréal, Département de médecine sociale et préventive, Montréal, Québec

³ Institut national de santé publique du Québec, Bureau d'information et d'études en santé des populations, Québec, Québec

⁴ Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec, Québec

⁵ Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec

*Correspondance:

donald.murphy@inspq.qc.ca



Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) touche 70 millions de personnes dans le monde et constitue un problème majeur de santé publique. Au Canada, selon les estimations, près de 250 000 personnes, ou 0,7 % de la population, présenteraient une infection chronique au VHC et jusqu'à 44 % d'entre elles ne seraient pas au courant de leur état (1). Au Québec, 1 027 cas de VHC ont été déclarés en 2017 (taux d'incidence de nouveaux cas déclarés de 12,2 cas par 100 000 habitants), avec une projection de 1 312 cas (taux d'incidence de 15,5 cas par 100 000 habitants) pour 2018 (2).

D'après des cohortes prospectives comme le réseau SurvUDI et l'étude Engage, les personnes qui s'injectent des drogues et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) sont infectés par le VHC de façon disproportionnée par rapport à la population générale (2,3). Non traitée, une infection chronique au VHC peut entraîner une fibrose, une cirrhose, une insuffisance hépatique et un carcinome hépatocellulaire. Le dépistage précoce d'une infection au VHC suivi d'un traitement est essentiel pour réduire la transmission du VHC, la morbidité et la mortalité, de même que les coûts des soins de santé qui y sont associés (4).

Le VHC étant principalement transmis par voie parentérale, les facteurs de risque les plus fréquents sont la consommation de drogues injectables et la transfusion de sang ou de produit du sang (avant l'instauration du dépistage chez les donneurs de sang). La transmission sexuelle du VHC est moins fréquente, mais possible. De récentes données indiquent une hausse de la prévalence du VHC chez les HARSAH, surtout chez ceux infectés également par le VIH (5). Des comportements à risque élevé, dont les relations sexuelles non protégées, ont été reconnus en tant que facteurs déterminants de la transmission du VHC. Des infections ulcéraires transmissibles sexuellement, comme la syphilis, ont également été associées à un risque accru d'acquisition du VHC parmi les HARSAH (6,7).

La classification du VHC compte actuellement huit génotypes (8). Les génotypes se divisent en sous-types, dont 89 sont confirmés (8). Le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) de l'Institut national de santé publique du Québec procède systématiquement au génotypage du VHC depuis novembre 2001 dans le cadre de la prise en charge des patients, puisque cette procédure guide le choix du traitement antiviral de l'infection chronique.

Le génotypage, réalisé par analyse de séquençage, procure non seulement des renseignements permettant de choisir le traitement optimal, mais se révèle aussi un puissant outil de surveillance moléculaire pour l'identification des souches virales

en circulation. Même si la phylogénie moléculaire ne permet pas d'établir le moment d'acquisition de l'infection, elle peut détecter les agrégats de transmission. Le laboratoire peut ensuite aviser les autorités de santé publique qu'une souche particulière du VHC se propage dans la population (9,10).

Même si la surveillance prospective en continu n'utilise pas beaucoup la phylogénie moléculaire, des études ont montré son potentiel en tant qu'outil efficace. À titre d'exemple, le séquençage de l'acide nucléique et l'analyse phylogénétique ont servi à détecter et à confirmer des événements de transmission de VHC dans le milieu des soins de santé, ainsi qu'à caractériser la dynamique de transmission dans la collectivité (11,18). L'agrégation phylogénétique des souches a aussi servi à étudier les réseaux de transmission du VHC chez les HARSAH séropositifs pour le VIH (19,20). Une étude récente a corroboré la faisabilité de l'application du séquençage de l'acide nucléique et de la phylogénie pour détecter les récents agrégats de transmission du VHC chez les personnes dont les antécédents de transmission sont inconnus (21).

Le présent article vise à décrire l'utilisation du séquençage de l'acide nucléique et de la phylogénie en tant qu'outil pour la surveillance prospective de la transmission du VHC au niveau populationnel. Nous démontrons notamment comment cette démarche a permis de déceler l'émergence et la transmission continue du génotype 4d (G4d) du VHC parmi des hommes au Québec séropositifs et séronégatifs pour le VIH et comment nous avons été en mesure d'en établir la source.

Méthodes

Population à l'étude

Au Québec, le génotypage du VHC est effectué au LSPQ. Les échantillons ayant fait l'objet d'un génotypage systématique du VHC entre le 13 novembre 2001 et le 31 décembre 2017 ont été inclus dans cette étude. Ceux-ci ont été soumis par les laboratoires hospitaliers et les cliniques publiques ou privées du Québec. Les données sur les cas de G4d provenaient du système d'information de laboratoire du LSPQ et comprenaient des renseignements démographiques de base (âge, sexe, région sociosanitaire [RSS] de résidence), la date du prélèvement du spécimen et les résultats d'analyse pour les infections au VIH et la syphilis. Celles-ci ont été extraites du système d'information à l'aide des numéros d'identification uniques des patients. Aucune donnée sur les expositions ou les facteurs de risque n'a été collectée. Les résultats des tests de génotypage ne sont pas rapportés systématiquement aux autorités régionales de santé publique.



Génotypage et analyse de la séquence des nucléotides

Le génotype du VHC a été évalué dès la réception de l'échantillon. La plupart des échantillons ont été reçus dans les 30 jours suivant le prélèvement sanguin. L'extraction de l'acide ribonucléique (ARN) viral du sérum ou du plasma de même que la RT-PCR, le séquençage de l'ADN et la détermination du génotype à partir de séquences de la protéine non structurale 5B (NS5B) ont été réalisés tel que décrit auparavant (22). Les séquences des G4d du Québec ont été comparées à des séquences précédemment rapportées chez des HARSAH séropositifs pour le VIH aux Pays-Bas et en France (23–25). Pour comparer les séquences des G4d du Québec à celles rapportées dans l'étude de van de Laar et ses collaborateurs (20) qui provenaient de sujets d'Angleterre, de France, d'Allemagne et des Pays-Bas, il a fallu obtenir la séquence nucléotidique NS5B correspondante pour un sous-ensemble d'isolats des G4d du Québec à l'aide de l'amorce antisens DM503 (5'-CCACGCTCTCAACGGTGGTAC-3) et de l'amorce sens DM101 qui génèrent un fragment de 805 paires de base (22). Ces échantillons ont été sélectionnés sur la base de leur disponibilité. Les phylogénies ont été estimées par la méthode NJ (« neighbour-joining ») selon le modèle de maximum de vraisemblance composite de substitution des nucléotides implémenté dans la version 6 du logiciel MEGA (Molecular Evolutionary Genetic Analysis) (26). Jusqu'à 1 000 répliques d'autoamorçage (bootstrap) ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse de la phylogénie. Les séquences ont été considérées comme faisant partie d'un agrégat si elles rencontraient les trois critères suivants : démontrent une différence des nucléotides inférieure à 3 %; affiche une valeur de soutien par bootstrap supérieure à 70 %; comptent au moins trois cas. Cette définition ne tient pas compte de la proximité des cas dans le temps et l'espace. Les séquences des isolats de G4d rapportés dans cette étude ont été soumises à la GenBank et peuvent être récupérées à l'aide des numéros d'acquisition MK950000 à MD950149. Les séquences de NS5B des isolats 3_QC55 (EF116095), 10_QC307 (EF116147) et 27_QC382 (FJ462437) avaient été soumises plus tôt à la GenBank.

Analyses statistiques

La version 7.2.2.6 du logiciel Epi Info (27) et la version 9.3 du logiciel statistique SAS (28) ont servi à l'analyse descriptive des données. Cette analyse reposait sur les dates de prélèvement des spécimens, groupées en trimestres. Des comparaisons statistiques de variables catégorielles (groupe d'âge, sexe, RSS, agrégat de G4d du VHC et état d'infection au VIH), réalisées à l'aide d'un test du chi carré de Mantel–Haenszel (bilatéral) et d'une régression de Poisson modifiée comportant une estimation robuste (sandwich) de la variance d'erreur, ont servi à l'analyse univariée (29). Afin d'évaluer leur lien avec l'issue d'agrégat A, l'analyse multivariée réalisée à l'aide d'une régression de Poisson robuste intégrait au modèle les variables indépendantes suivantes : infection du VIH (oui vs non ou inconnu) et groupe d'âge (50 ans ou plus vs moins de 50 ans). En l'absence de sujets

de sexe féminin parmi les cas de l'agrégat A, cette analyse se limitait à ceux de sexe masculin. Le seuil de significations sur le plan statistique pour les intervalles de confiance (IC) des estimations du risque relatif (RR) et les valeurs bilatérales de p ont été fixés à 5 %.

Résultats

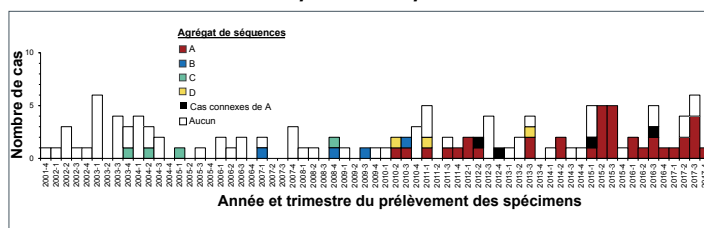
Pour la période du 13 novembre 2001 au 31 décembre 2017, environ 22 000 cas au total ont fait l'objet d'une détermination des génotypes. Le G1 était le plus répandu (59,7 %), suivi du G3 (25,7 %), du G2 (8,6 %), du G4 (3,8 %), du G6 (1,6 %), du G5 (0,6 %) et du G7 (0,01 % [trois cas seulement]). Les analyses phylogénétiques des séquences du gène NS5B ont révélé des agrégats notables, principalement parmi les génotypes 1a, 1b, 2b, 3a et 4d. Un agrégat important de G4d, composé de 37 cas, a été repéré et décrit dans cette étude.

Dans l'ensemble, le G4 comportait 834 cas. Cinq cas de G4 affichaient de faibles taux de virémie; le génotype a été déterminé à partir de la séquence de la région 5' non codante, qui est trop conservée pour la détermination du sous-type. Cent vingt-deux (14,7 %) des 829 cas dont le sous-type était disponible présentaient le G4d.

Agrégats de souches des cas de G4d

L'enregistrement du premier cas de G4d remonte à décembre 2001 (figure 1). De 2002 à 2014, six cas en moyenne ont été observés chaque année. En 2015, 16 cas étaient comptés. Cette augmentation a perduré en 2016 et 2017. Un arbre phylogénétique, bâti à partir de séquences du gène NS5B des 122 cas de G4d, a été soumis à une analyse de l'agrégation de souches. Quatre agrégats de G4d (appelés A à D) ont été décelés (figure 1 et figure 2). L'agrégat A se composait de 37 cas, les agrégats B et C, de quatre cas chacun, et l'agrégat D, de trois cas. Les cas de G4d de l'agrégat A ont commencé à apparaître au deuxième trimestre de 2010. Les cas des agrégats B, C et D étaient pour leur part dispersés dans le temps (figure 1). Une augmentation des cas de l'agrégat A a été observée entre le deuxième trimestre de 2015 et le quatrième trimestre de 2017 ceux-ci comptant pour 24 (75 %) des 32 cas de G4d.

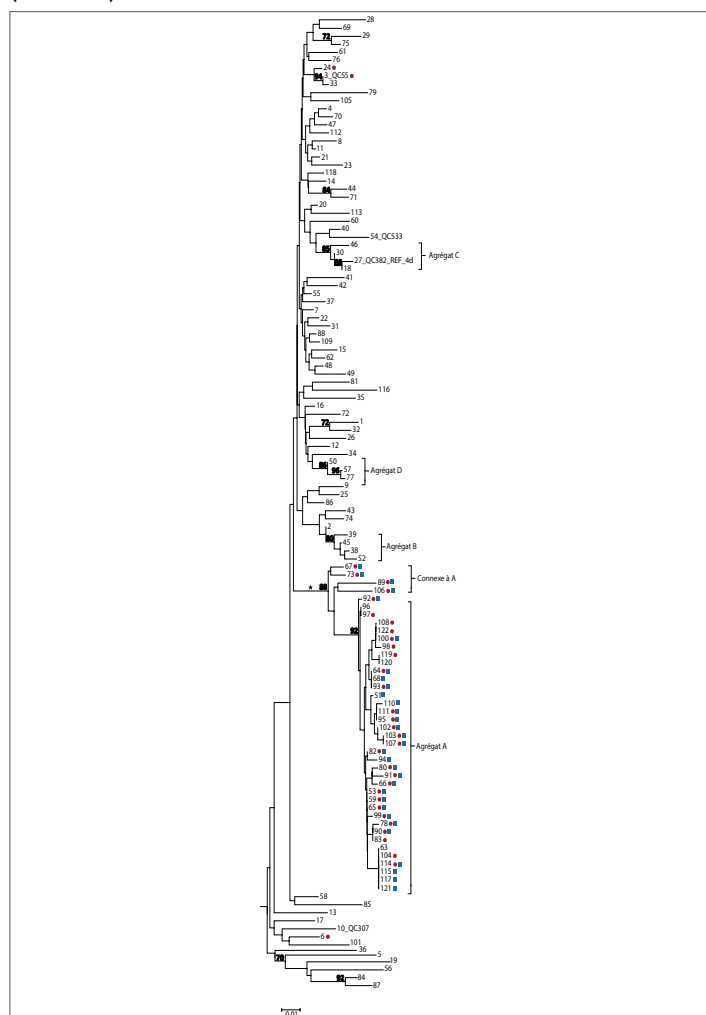
Figure 1 : Nombre de cas de génotype 4d du virus de l'hépatite C par année et trimestre de prélèvement des spécimens et agrégats de séquences, de novembre 2001 à décembre 2017, Québec, Canada



Source: Laboratoire de santé publique du Québec (December 2018)



Figure 2 : Arbre phylogénétique des séquences du gène NS5B d'isolats de génotype 4d du virus de l'hépatite C, Québec, Canada, de novembre 2001 à décembre 2017 (n = 122)



Abréviation : NS5B, protéine non structurale 5B

Légende :

Arbre inféré à partir de séquences du gène NS5B correspondant aux positions nucléotidiques 8276 à 8615

Cercles rouges, séropositif pour le VIH-1; carrés bleus, résultat positif au test tréponémique
Les chiffres accolés aux nœuds correspondent au pourcentage des valeurs de soutien par bootstrap (seules les valeurs supérieures à 70 % sont affichées sur les nœuds de séquences non identiques)

La lignée monophylétique de G4d transcontinentale est indiquée par un astérisque

Source : Laboratoire de santé publique du Québec (décembre 2018)

Quatre cas (considérés comme étant connexes à l'agrégat A) situés dans la même lignée monophylétique que les cas de l'agrégat A ont aussi été décelés. Ils ont toutefois été exclus parce qu'ils affichent des différences nucléotidiques supérieures à 3 % par rapport aux souches de l'agrégat A (figure 1 et figure 2). La détection des cas connexes à l'agrégat A est survenue à la même période que les cas de ce même agrégat. Les séquences de l'agrégat A et des quatre cas connexes se situaient dans la même lignée monophylétique que les séquences de G4d rapportées pour les HARSAH séropositifs pour le VIH en Angleterre, en France, en Allemagne et aux Pays-Bas (figures A1 et A2 de l'annexe 1) (20,23–25).

Renseignements démographiques et autres infections transmises sexuellement

Dans l'analyse univariée, les cas de l'agrégat A, comparés aux autres cas de G4d, étaient plus fréquemment de sexe masculin (100 vs 62 %; RR : indéterminé; $p < 0,001$), séropositifs pour le VIH (73 % vs 8 %; RR : 6,99; IC à 95 % : 3,80–12,84; $p < 0,001$), et de 50 ans ou plus (60 % vs 34 %; RR : 2,04; IC à 95 % : 1,18–3,54; $p = 0,01$). Dans l'analyse multivariée, limitée aux cas masculins, le groupe d'âge (RR ajusté [RRa] : 1,66; IC à 95 % : 1,11–2,50; $p = 0,02$) et l'infection par le VIH (RRa : 4,43; IC à 95 % : 2,49–7,88; $p < 0,001$) restaient associés de façon significative à l'issue de l'agrégat A. Parmi les cas de l'agrégat A, 27 (73 %) avaient des antécédents de résultats positifs au test tréponémique pour la syphilis et 20 (57 %) étaient séropositifs pour le VIH en plus d'antécédents de résultats positifs au test tréponémique.

Les cas de l'agrégat A résidaient dans sept des 18 RSS du Québec, mais se concentraient dans deux RSS non voisines et essentiellement urbaines. Ces deux RSS comptaient 78,3 % des cas de l'agrégat A (tableau 1). Il est à noter que dans une des RSS urbaines (RSS Y), 14 des 24 cas (58,3 %) observés de G4d faisaient partie de l'agrégat A. Même si le taux d'incidence des nouveaux cas de VHC répertoriés dans la RSS Y était quatre fois inférieur à celui de la RSS X entre 2013 et 2017, ces deux RSS comportaient un nombre équivalent de cas G4d de l'agrégat A (14 vs 15). Les cas hors de l'agrégat A résidaient dans 14 RSS, dont celle ayant la population la plus dense de la province comptait 49,4 % des cas.

Tableau 1 : Nombre, proportion et taux d'incidence moyen du virus de l'hépatite C, et nombre et proportion de cas de génotype 4d du virus de l'hépatite C de l'agrégat A et les autres, par région sociosanitaire, Québec

RSS	Population en 2015 (n) ^a	Moyenne annuelle de cas de VHC, de 2013 à 2017 (2)			Cas de G4d ^b du VHC de novembre 2001 à décembre 2017 ^b					
		n	%	Taux d'incidence ^c	Dans l'agrégat A		Hors de l'agrégat A		Total	
					n	%	n	%	n	%
X	1 992 106	399	36,6	20,0	15	40,5	42	49,4	57	46,7
Y	736 787	92	8,4	12,5	14	37,8	10	11,8	24	19,7
Autres	5 562 462	600	55,0	10,8	8	21,6	33	38,8	41	33,6
Total	8 291 355	1 091	100,0	13,2	37	100,0	85	100,0	122	100,0

Abréviations : G4d, génotype 4d; RSS, région sociosanitaire; VHC, virus de l'hépatite C

^a Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, estimations et projections démographiques, mars 2018

^b Source : Laboratoire de santé publique du Québec (décembre 2018)

^c Taux d'incidence moyen des cas répertoriés par 100 000 habitants, par année



Discussion

Dans le cadre de cette étude, nous avons montré que la phylogénie moléculaire a su détecter la transmission d'une souche particulière (agrégat A) du G4d du VHC chez les hommes du Québec; cette situation serait autrement restée inaperçue. La souche de G4d de l'agrégat A se concentrait dans deux RSS urbaines (X et Y) et se situait dans la même lignée monophylétique que les séquences du G4d signalées chez les HARSAH séropositifs pour le VIH en Angleterre, en France, en Allemagne et aux Pays-Bas (20, 23–25), et plus tard en Espagne (30). Même si cette souche particulière de G4d de l'agrégat A a probablement été introduite au Canada depuis l'Europe, son origine au Québec demeure inconnue.

Ces constatations portent à croire qu'un comportement sexuel à risque élevé constituerait le mode de propagation du G4d dans les cas de l'agrégat A. Le réseau international de transmission de cette souche chez les HARSAH séropositifs pour le VIH n'est pas composé de consommateurs de drogues injectables. Il existe également une forte prévalence de résultats positifs au test tréponémique. La syphilis est considérée comme un marqueur de comportement sexuel à risque élevé (31). Des infections ulcéraives transmises sexuellement, comme la syphilis, ont été associées à un risque accru d'acquisition sexuelle du VHC chez les HARSAH (6,7).

En 2015, l'émergence de cet agrégat a été portée à l'attention des autorités provinciales de santé publique et celles des deux RSS les plus concernées. Puisque les HARSAH sexuellement actifs et séronégatifs pour le VIH sont aussi exposés à un risque d'infection au VHC, il est recommandé aux HARSAH recevant une prophylaxie préexposition au VIH de subir chaque année un test de dépistage du VHC (32).

Même si la plupart des cas de l'agrégat A présentaient une infection concomitante au VIH, 27 % (10/37) n'avaient aucun résultat positif pour cette infection. Cela indiquerait une transmission probable des hommes séropositifs pour le VIH aux hommes séronégatifs pour le VIH, ou vice versa. Des agrégats de souches du VHC, dont le G4d, chez les HARSAH séropositifs et séronégatifs pour le VIH ont été observés en France et aux Pays-Bas chez des participants à une étude enrôlés dans des programmes de prophylaxie préexposition au VIH (24,33).

Forces et limites

La principale force de cette étude réside dans le grand nombre de cas d'infection au VHC (environ 22 000) pour lesquels des résultats uniformes de séquençage étaient disponibles pour toute la durée de l'étude. Le génotypage réalisé dans le même laboratoire central de référence constituait une autre force. Le nombre cumulatif estimé d'infections chroniques au VHC au Québec atteignait 42 000 en 2017, dont près de 75 % peuvent être considérées comme étant virémiques (2). Ainsi, le nombre de personnes incluses dans le cadre de cette étude

correspond à une proportion importante des cas diagnostiqués et virémiques. Les cas de G4d de l'agrégat A sont néanmoins probablement sous-estimés, puisque certains pourraient ne pas avoir été diagnostiqués; de plus, tous les cas n'ont peut-être pas fait l'objet d'une demande d'analyse génotypique. Même avec cette sous-estimation, les données de génotypage ne sont probablement pas biaisées, puisqu'elles ne ciblaient pas de sous-groupes particuliers de la population.

Cette analyse était limitée par l'absence de définition stricte d'agrégation de souches, puisque celle-ci varie en fonction de la région du génome analysée et de la population à l'étude. De plus, la vitesse de l'évolution du VHC varie dans le temps, selon l'individu, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'agrégation des souches virales. Le recours à des séquences du VHC plus longues pourrait aussi avoir entraîné une plus grande exactitude de la détection des agrégats (34). Cette étude ne comporte pas de données sur les facteurs déterminants, les expositions, l'orientation sexuelle ou les liens épidémiologiques entre les cas, et ne pouvait pas distinguer le mode de transmission de l'infection; elle ne pouvait donc donner que des indices indirects de la propagation du VHC chez les hommes québécois, plus probablement les HARSAH.

Conclusion

La surveillance fondée sur la phylogénie moléculaire a révélé la transmission continue, au Québec, d'un agrégat particulier de G4d du VHC. Cet agrégat se situe dans la même lignée monophylétique que les séquences du G4d signalées chez les HARSAH séropositifs pour le VIH dans plusieurs pays d'Europe, ce qui constitue un indicateur de la propagation transcontinentale de cette souche particulière. Les résultats de l'analyse phylogénétique couplés aux données démographiques de base procurent un profil épidémiologique des cas de VHC qui pourrait orienter les interventions visant à éviter la transmission du VHC chez les HARSAH sexuellement actifs, séropositifs et séronégatifs pour le VIH.

Déclarations des auteurs

D. G. M. — Conceptualisation, méthodologie, logiciel, collecte et conservation des données, validation, analyse officielle, rédaction de la première version, affichage, supervision, administration du projet

R. D. — Conceptualisation, méthodologie, logiciel, analyse officielle, rédaction de la première version, révision et modification de la version définitive, affichage

M. S. — Conceptualisation, méthodologie, logiciel, analyse officielle, révision et modification de la version définitive

M. L. V. — Expertise clinique, révision et modification de la version définitive

V. L. M. — Expertise clinique, révision et modification de la version définitive

B. S. — Collecte de données, révision et modification de la version définitive

J. L. — Administration du projet, révision et modification de la version définitive, supervision



Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier L. Désautels, J. Ménard, M. Morin, A. Chammat et J.-L. Aguilar pour les analyses de laboratoire des spécimens qu'ils ont réalisées et leur collaboration

Financement

Ces travaux ont été financés par le Laboratoire de santé publique du Québec de l'Institut national de santé publique du Québec. Les travaux de V. M. L. sont financés par un prix Chercheur-boursier Junior 1 du Fonds de recherche du Québec – Santé.

Références

1. Trubnikov M, Yan P, Archibald C. Estimation de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au Canada, 2011. *RMTC* 2014;40(19):442-50. [DOI](#)
2. Blouin K, Lambert G, Venne S. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec: année 2017 et projections 2018. Québec (QC): Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2018. pp. 61-6. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2471>
3. Lambert G, Cox J, Messier-Peet M, Apelian H. EEM Moodie et les membres de l'équipe de recherche Engage. Engage Montréal. Portrait de la santé sexuelle des hommes de la région métropolitaine de Montréal ayant des relations sexuelles avec des hommes: cycle 2017-2018. Faits saillants. Québec (QC): Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal 2019. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/itss/engage_faitssaillants_mars-2019-b.pdf
4. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, Ramji A, Estes C, Razavi H, Sherman M. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014 May;28(5):243-50. [DOI PubMed](#)
5. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015 Nov;29(17):2335-45. [DOI PubMed](#)
6. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, Lauw FN, Brinkman K, Gras L, Rijnders BJ, van der Meer JT, Prins M, van der Meer JT, Molenkamp R, Mutschelknauss M, Nobel HE, Reesink HW, Schinkel J, van der Valk M, van den Berk GE, Brinkman K, Kwa D, van der Meche N, Toonen A, Vos D, van Broekhuizen M, Lauw FN, Mulder JW, Arends JE, van Kessel A, de Kroon I, Boonstra A, van der Ende ME, Hullegie S, Rijnders BJ, van de Laar TJ, Gras L, Smit C, Lambers FA, Prins M, Vanhommerig JW, van der Veldt W; MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection With Hepatitis C) Study Group. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis* 2015 Aug;2(3):ofv115. [DOI PubMed](#)
7. Medland NA, Chow EP, Bradshaw CS, Read TH, Sasadeusz JJ, Fairley CK. Predictors and incidence of sexually transmitted Hepatitis C virus infection in HIV positive men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2017 Mar;17(1):185. [DOI PubMed](#)
8. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. HCV classification: a web resource to manage the classification and genotype and subtype assignments of hepatitis C virus. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV); 2013 Sep 9 (Accédé 2019-05-26). https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
9. Khudyakov Y. Molecular surveillance of hepatitis C. *Antivir Ther* 2012;17 7 Pt B:1465-70. [DOI PubMed](#)
10. Grad YH, Lipsitch M. Epidemiologic data and pathogen genome sequences: a powerful synergy for public health. *Genome Biol* 2014 Nov;15(11):538. [DOI PubMed](#)
11. Power JP, Lawlor E, Davidson F, Holmes EC, Yap PL, Simmonds P. Molecular epidemiology of an outbreak of infection with hepatitis C virus in recipients of anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995 May;345(8959):1211-3. [DOI PubMed](#)
12. Casiraghi MA, De Paschale M, Romanò L, Biffi R, Assi A, Binelli G, Zanetti AR. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004 Jan;39(1):90-6. [DOI PubMed](#)
13. Lanini S, Abbate I, Puro V, Soscia F, Albertoni F, Battisti W, Ruta A, Capobianchi MR, Ippolito G. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus epidemic in a haemodialysis unit: outbreak investigation and infection outcome. *BMC Infect Dis* 2010 Aug;10:257. [DOI PubMed](#)
14. Sacks-Davis R, Daraganova G, Aitken C, Higgs P, Tracy L, Bowden S, Jenkinson R, Rolls D, Pattison P, Robins G, Grebely J, Barry A, Hellard M. Hepatitis C virus phylogenetic clustering is associated with the social-injecting network in a cohort of people who inject drugs. *PLoS One* 2012;7(10):e47335. [DOI PubMed](#)

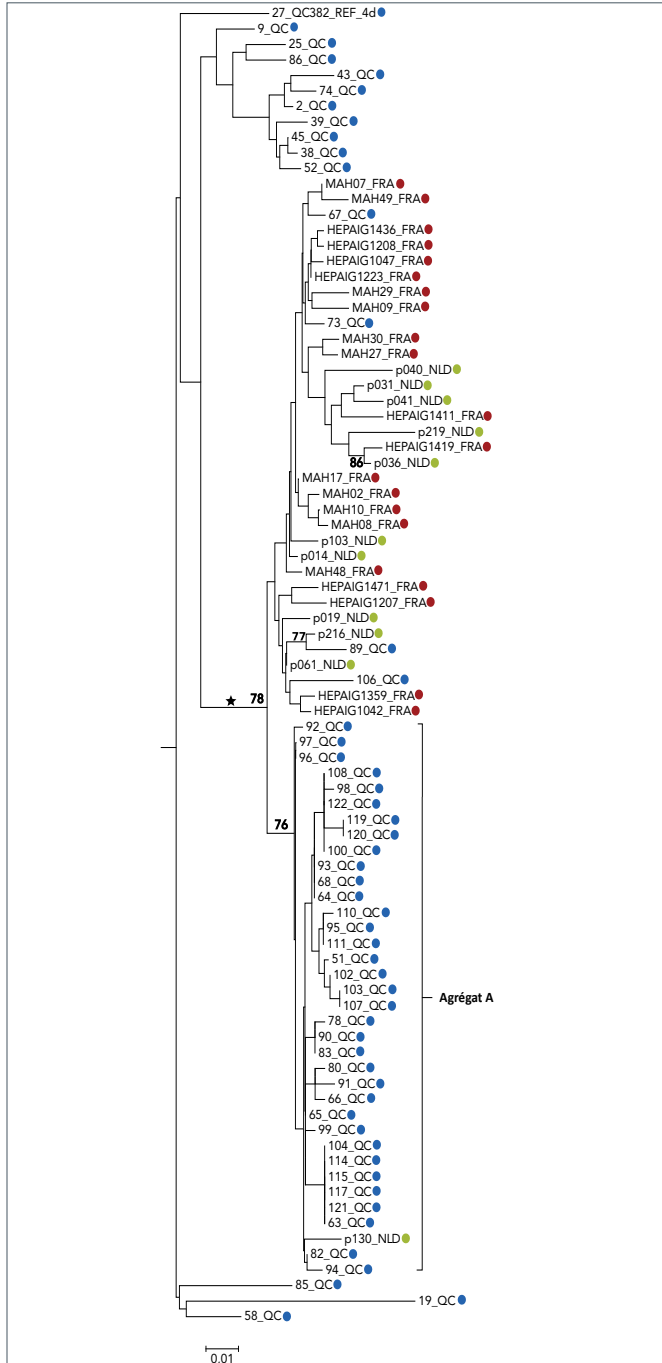


15. Jacka B, Applegate T, Krajden M, Olmstead A, Harrigan PR, Marshall B, DeBeck K, Milloy MJ, Lamoury F, Pybus OG, Lima VD, Magiorkinis G, Montoya V, Montaner J, Joy J, Woods C, Dobrer S, Dore GJ, Poon AF, Grebely J. Phylogenetic clustering of hepatitis C virus among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Hepatology* 2014 Nov;60(5):1571–80. [DOI PubMed](#)
16. Breteña NA, Boelen L, Bull R, Teutsch S, White PA, Lloyd AR, Luciani F; HITS-p investigators. Transmission of hepatitis C virus among prisoners, Australia, 2005-2012. *Emerg Infect Dis* 2015 May;21(5):765–74. [DOI PubMed](#)
17. Paraschiv S, Banica L, Nicolae I, Niculescu I, Abagiu A, Jipa R, Pineda-Peña AC, Pingarilho M, Neaga E, Theys K, Libin P, Otelea D, Abecasis A. Epidemic dispersion of HIV and HCV in a population of co-infected Romanian injecting drug users. *PLoS One* 2017 Oct;12(10):e0185866. [DOI PubMed](#)
18. Alroy-Preis S, Daly ER, Adamski C, Dionne-Odom J, Talbot EA, Gao F, Cavallo SJ, Hansen K, Mahoney JC, Metcalf E, Loring C, Bean C, Drobeniuc J, Xia GL, Kamili S, Montero JT; New Hampshire and Centers for Disease Control and Prevention Investigation Teams. Large outbreak of hepatitis C virus associated with drug diversion by a healthcare technician. *Clin Infect Dis* 2018 Aug;67(6):845–53. [DOI PubMed](#)
19. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Viard JP, Piketty C, Rouveix E, Rouzioux C, Weiss L, Pol S. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS* 2006 Jan;20(2):233–40. [DOI PubMed](#)
20. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, Vogel M, Baumgarten A, Chaix ML, Fisher M, Gotz H, Matthews GV, Neifer S, White P, Rawlinson W, Pol S, Rockstroh J, Coutinho R, Dore GJ, Dusheiko GM, Danta M. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009 May;136(5):1609–17. [DOI PubMed](#)
21. Olmstead AD, Joy JB, Montoya V, Luo I, Poon AF, Jacka B, Lamoury F, Applegate T, Montaner J, Khudyakov Y, Grebely J, Cook D, Harrigan PR, Krajden M. A molecular phylogenetics-based approach for identifying recent hepatitis C virus transmission events. *Infect Genet Evol* 2015 Jul;33:101–9. [DOI PubMed](#)
22. Murphy DG, Willems B, Deschênes M, Hilzenrat N, Mousseau R, Sabbah S. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol* 2007 Apr;45(4):1102–12. [DOI PubMed](#)
23. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Aupérin I, Alric L, Duval X, Miallhes P, Pioche C, Pol S, Piroth L, Delarocque-Astagneau E. steering committee of the HEPAIG study. Gaining insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011;6(12):e29322. [DOI PubMed](#)
24. Vanhommerig JW, Bezemer D, Molenkamp R, Van Sighem AI, Smit C, Arends JE, Lauw FN, Brinkman K, Rijnders BJ, Newsum AM, Bruisten SM, Prins M, Van Der Meer JT, Van De Laar TJ, Schinkel J; MOSAIC study and the ATHENA national observational cohort. Limited overlap between phylogenetic HIV and hepatitis C virus clusters illustrates the dynamic sexual network structure of Dutch HIV-infected MSM. *AIDS* 2017 Sep;31(15):2147–58. [DOI PubMed](#)
25. Charre C, Cotte L, Kramer R, Miallhes P, Godinot M, Koffi J, Scholtès C, Ramière C. Hepatitis C virus spread from HIV-positive to HIV-negative men who have sex with men. *PLoS One* 2018 Jan;13(1):e0190340. [DOI PubMed](#)
26. Molecular Evolutionary Genetic Analysis (MEGA). <https://www.megasoftware.net/home>
27. Centers for Disease control and Prevention (CDC). Epi InfoTM. Epi InfoTM for Windows. <https://www.cdc.gov/epiinfo/pc.html>
28. SAS Institute Inc. SAS version 9.3. <http://support.sas.com/software/93/>
29. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004 Apr;159(7):702–6. [DOI PubMed](#)
30. Caro-Pérez N, Martínez-Rebollar M, Gregori J, Quer J, González P, Gambato M, García-González N, González-Candelas F, Costa J, Esteban JI, Mallolas J, Forns X, Laguno M, Pérez-Del-Pulgar S. Phylogenetic analysis of an epidemic outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients by ultra-deep pyrosequencing. *J Clin Virol* 2017 Jul;92:42–7. [DOI PubMed](#)
31. Burchell AN, Gardner SL, Mazzulli T, Manno M, Raboud J, Allen VG, Bayoumi AM, Kaul R, McGee F, Millson P, Remis RS, Wobeser W, Cooper C, Rourke SB. Hepatitis C virus seroconversion among HIV-positive men who have sex with men with no history of injection drug use: results from a clinical HIV cohort. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015 Jan-Feb;26(1):17–22. [DOI PubMed](#)
32. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. La prophylaxie préexposition au virus de l'immunodéficience humaine: guide pour les professionnels de la santé du Québec. Québec (QC): MSSS; 2019. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000313/>
33. Hoornenborg E, Achterbergh RC, Schim van der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, de Vries HJ, Schinkel J, Prins M, van de Laar TJ; Amsterdam PrEP Project team in the HIV Transmission Elimination AMsterdam Initiative, MOSAIC study group. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2017 Jul;31(11):1603–10. [DOI PubMed](#)
34. Lamoury FM, Jacka B, Bartlett S, Bull RA, Wong A, Amin J, Schinkel J, Poon AF, Matthews GV, Grebely J, Dore GJ, Applegate TL. The influence of hepatitis C virus genetic region on phylogenetic clustering analysis. *PLoS One* 2015 Jul;10(7):e0131437. [DOI PubMed](#)



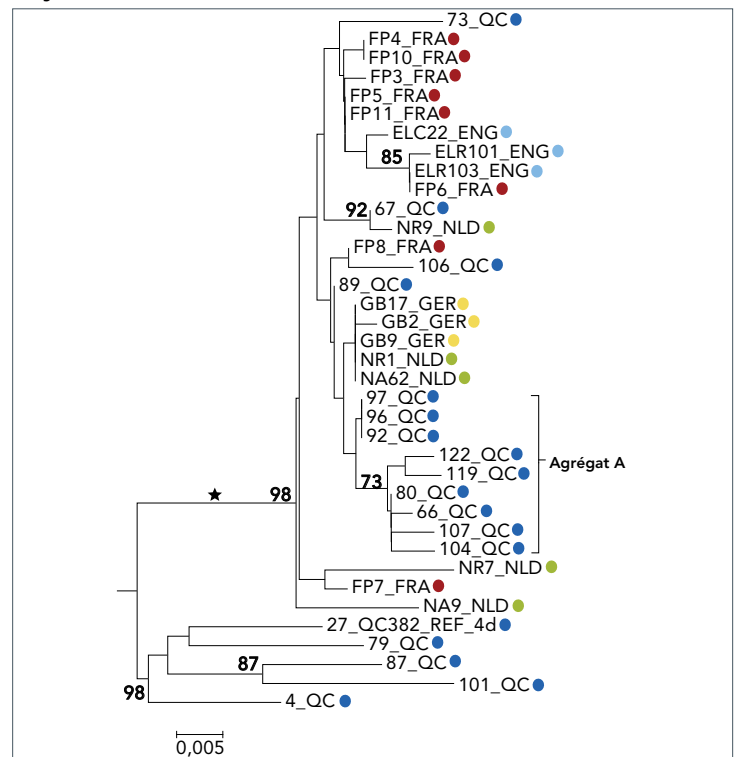
Annexe : Données supplémentaires

Figure A1 : Arbre phylogénétique des séquences du gène NS5B d'isolats de génotype 4d du virus de l'hépatite C : cas du Québec comparés à ceux de la France et des Pays-Bas



Abréviations : FRA, France; NLD, Pays-Bas; NS5B, protéine non structurée 5B; QC, Québec
 Légende :
 Arbre inféré à partir de séquences du gène NS5B correspondant aux positions nucléotidiques 8276 à 8615
 Bleu, Québec; rouge, France; vert, Pays-Bas
 Les chiffres accolés aux nœuds correspondent au pourcentage des valeurs de soutien par bootstrap (seules les valeurs supérieures à 70 % sont affichées sur les nœuds de séquences non identiques)
 La lignée monophylétique de G4d transcontinentale est indiquée par un astérisque
 Source : Laboratoire de santé publique du Québec, décembre 2018 et références 23–25

Figure A2 : Arbre phylogénétique des séquences du gène NS5B d'isolats de génotype 4d du virus de l'hépatite C : cas du Québec comparés à ceux de l'Angleterre, de la France, de l'Allemagne et des Pays-Bas



Abréviations : ENG, Angleterre; FRA, France; GER, Allemagne; NLD, Pays-Bas; NS5B, protéine non structurée 5B; QC, Québec
 Légende :
 Arbre inféré à partir de séquences du gène NS5B correspondant aux positions nucléotidiques 8547 à 8982
 Bleu, Québec; rouge, France; vert, Pays-Bas; turquoise, Angleterre; orange, Allemagne
 Les chiffres accolés aux nœuds correspondent au pourcentage des valeurs de soutien par bootstrap (seules les valeurs supérieures à 70 % sont affichées sur les nœuds de séquences non identiques)
 La lignée monophylétique de G4d transcontinentale est indiquée par un astérisque
 Source : Laboratoire de santé publique du Québec, décembre 2018 et référence 20



Les *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga en Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017 : Analyse visant à éclairer les directives d'exclusion

K Noftall^{1,2}, M Taylor¹, L Hoang^{3,4}, E Galanis^{1,2}

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Affiliations

¹ Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

² École de santé publique et de santé des populations, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

³ Laboratoire de santé publique du Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

⁴ Département de pathologie et de médecine de laboratoire, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

*Correspondance:

eleni.galanis@bccdc.ca

Résumé

Contexte : Les *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga (STEC) peuvent provoquer des maladies graves comme la diarrhée sanglante et le syndrome hémolytique urémique (SHU) en raison de la production de toxines de Shiga 1 (Stx1) et 2 (Stx2). Dans les années 1980 et 1990, *E. coli* O157:H7 était le sérotype le plus fréquemment détecté, mais les améliorations apportées aux méthodes de laboratoire ont permis la détection accrue des STEC non O157. Les STEC non O157 produisant uniquement le type Stx1 ont tendance à causer des maladies cliniques plus bénignes. Les directives d'exclusion limitent le retour à un poste de travail ou dans des environnements à haut risque pour les cas de STEC, mais la plupart ne font pas la différence entre les sérogroupes de STEC et les types de Stx.

Objectif : Analyser les données de surveillance et de laboratoire de la Colombie-Britannique (C.-B.) pour éclairer les directives d'exclusion fondée sur les STEC en C.-B.

Méthodes : Pour tous les cas de STEC signalés en C.-B. entre 2011 et 2017, les données de laboratoire et épidémiologiques ont été obtenues à partir des laboratoires provinciaux et des systèmes électroniques sur les maladies à déclaration obligatoire, respectivement. L'incidence a été mesurée pour tous les STEC cumulés ainsi que par séro groupe. On a mesuré les associations entre sérogroupes, types de Stx et résultats cliniques.

Résultats : Sur une période de sept ans, 984 cas de STEC ont été signalés. On a constaté une diminution de l'incidence d'O157, alors que les taux des cas non O157 ont augmenté. Le séro groupe O157 était associé de façon significative au type Stx2. On a constaté des associations significatives entre le type Stx2 et la diarrhée sanglante, l'hospitalisation et le SHU.

Conclusion : L'épidémiologie des STEC a changé en C.-B. à mesure que les laboratoires ont pu différencier les cas O157 des cas non O157 et identifier le type de Stx. Il semble que les cas non O157 avec le type Stx1 soient moins graves que les cas O157 avec le type Stx2. Les directives d'exclusion fondée sur les STEC en C.-B. ont été mises à jour pour tenir compte des résultats de cette analyse.

Citation proposée : Noftall K, Taylor M, Hoang L, Galanis E. Les *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga en Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017 : Analyse visant à éclairer les directives d'exclusion. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2019;45(9):261–7. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i09a03f>

Mots clés : toxine de Shiga, *Escherichia coli*, directives, surveillance, STEC

Introduction

On sait depuis longtemps que les *Escherichia coli* font partie de la flore normale du tube digestif. Certaines souches de *E. coli* ont évolué et ont acquis des facteurs virulents comme la toxine

de Shiga qui provoquent des maladies chez les humains. Ces organismes ont été renommés ainsi : *E. coli* producteurs de toxines de Shiga (STEC) (1). Le sérotype de STEC le plus connu,



E. coli O157:H7, a d'abord été détecté dans les années 1980 chez des patients souffrant de maladies graves comme la colite hémorragique et le syndrome hémolytique urémique (SHU) (2,3). Dans les années 1990, après que les laboratoires ont commencé à faire le dépistage systématique de *E. coli* O157:H7, celui-ci a été reconnu comme la cause de vastes et graves épidémies principalement associées au bœuf insuffisamment cuit (4,5).

Au début des années 2000, les laboratoires ont commencé à mettre en place des méthodes de détection d'autres sérotypes de STEC (6,7). On a ainsi pu constater que les STEC non O157 peuvent contaminer une grande variété de sources et provoquer de vastes épidémies (8,9). Toutefois, les STEC non O157 demeurent sous-déclarés parce que de nombreux laboratoires de première ligne n'en font pas le dépistage systématique (10). Néanmoins, en 2016, environ 35 % de toutes les infections aux STEC signalées au Programme national de surveillance des maladies entériques étaient causées par des sérotypes non O157 (11).

Les gènes *stx* des STEC produisent des toxines de Shiga 1 (Stx1) et 2 (Stx2). Le type Stx2 est associé à des maladies graves et au SHU (8,12–20). En outre, le type Stx2 est associé aux STEC O157, ce qui explique la pathogénicité supérieure de ce sérotype (17,21,22). En 2013, un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) a été mis en œuvre par le Laboratoire de santé publique du Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique (LSP CCMCB) pour détecter et différencier les gènes *stx* 1 et 2.

Afin de protéger la population contre des maladies graves, la plupart des organismes de santé publique excluent les personnes infectées par STEC d'un retour à un travail ou dans des environnements à haut risque (23,24). Ainsi, les directives du CCMCB produites en 2006 stipulaient qu'une personne qui a reçu un diagnostic de STEC et qui travaille comme manipulateur d'aliments, qui est travailleur de la santé, qui travaille au sein d'une garderie ou qui fréquente une garderie doit être exclue de cet environnement jusqu'à ce qu'elle ait fourni deux échantillons de selles négatifs (25).

La détection croissante de cas de STEC non O157 et leur association avec le type Stx1 et des maladies moins graves nous ont amenés à remettre en question la pertinence des directives d'exclusion qui ne font pas la différence entre les sérotypes et les types de Stx. Un examen des directives actuelles a permis de constater que quatre régions ont récemment mis à jour leurs recommandations dans le but de stratifier par sérotype et type de Stx l'exclusion des milieux de travail et des garderies (26–29).

Le présent document a pour objectif d'analyser les données de surveillance et de laboratoire de la Colombie-Britannique (C.-B.) pour éclairer les directives d'exclusion fondées sur les STEC en C.-B.

Méthodes

Échantillon d'étude

Cette étude a porté sur tous les cas confirmés de STEC qui étaient résidents de la C.-B. et qui ont été déclarés dans le système provincial d'information électronique de santé publique entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2017 (30). Pour ces cas, tous les résultats de culture, le sérotype de STEC et le test PCR pour le gène *stx* proviennent du système d'information du LSP CCMCB.

Données de laboratoire

En C.-B., les échantillons de selles peuvent être traités dans un laboratoire privé, dans le laboratoire d'un hôpital ou au LSP CCMCB. Dans les laboratoires privés et hospitaliers, les STEC sont identifiés au moyen de méthodes de culture ou moléculaires. Les isolats de STEC qui sont positifs à la Stx ou au O157, ainsi que les échantillons qui sont visiblement sanglants ou qui proviennent d'un cas pour lequel on a diagnostiqué le SHU, sont envoyés au LSP CCMCB pour des tests supplémentaires et pour la sérotypie. Jusqu'en 2013, les Stx étaient détectées au moyen d'un dosage sur lignées cellulaires Véro au LSP CCMCB; depuis 2013, les gènes *stx* 1 et 2 sont détectés par test PCR dans des échantillons de selles et dans des isolats de STEC suspects provenant d'échantillons de selles positifs au *stx* provenant de laboratoires privés et hospitaliers. Les isolats de *stx* positifs sont sérotypés pour les antigènes O157 et H7, et subissent un test PCR O-Typer portant sur les six sous-groupes les plus fréquemment constatés en C.-B. : O26, O45, O103, O111, O121 et O145. Tout isolat positif au *stx* ne pouvant pas être sérotypé est envoyé au Laboratoire national de microbiologie pour identification.

Les variables incluses dans les données du LSP CCMCB étaient le type de Stx et le sérotype. Si on a eu recours au dosage sur lignées cellulaires Véro, le résultat sur les Stx a été déclaré comme étant positif; lorsqu'on a exécuté le test PCR, le gène *stx* a été enregistré. Lorsque plusieurs résultats de test de laboratoire étaient disponibles pour des cas individuels, le résultat de sérotypie le plus spécifique a été retenu.

Données de surveillance

Les cas de STEC sont des maladies à déclaration obligatoire en C.-B. et les personnes sont interviewées par des professionnels de la santé publique au moyen d'un formulaire de surveillance standard (30,31). Toutes les instances sanitaires régionales signalent les cas de STEC au niveau provincial dans le système provincial d'information électronique de santé publique de la C.-B. Les données autodéclarées sur la démographie, les symptômes cliniques, le statut d'hospitalisation et du SHU ont été extraites de ce système. Les données de laboratoire peuvent également être entrées dans ce système dans le cadre de la surveillance ordinaire par l'instance sanitaire régionale.



Le statut d'hospitalisation et les informations d'exclusion était disponibles uniquement pour les cas signalés entre 2015 et 2017. Les données cliniques étaient disponibles chez quatre des cinq instances sanitaires régionales. On a estimé qu'un cas avait un symptôme ou un résultat si « oui » avait été enregistré dans ce champ de données. Si aucun résultat de laboratoire n'était disponible auprès du LSP CCMCB, on a utilisé les données de laboratoire entrées par les instances sanitaires régionales dans le système d'information de santé publique.

Analyse

Les données de surveillance des STEC du CCMCB et les données de laboratoire des STEC du LSP CCMCB de 2011 à 2017 ont été reliées par un identifiant de cas commun. Les taux d'incidence ont été calculés à partir des informations démographiques de la C.-B. (32). Les différences de taux d'incidence de STEC entre les hommes et les femmes ont été obtenues au moyen du test de Wilcoxon. Les données cliniques ont été comparées par sérotype et par type de Stx pour tous les symptômes ainsi que pour le SHU et l'hospitalisation au moyen de la méthode exacte de Fisher. On a utilisé un niveau alpha de 0,05 pour déterminer la significativité, et tous les tests statistiques ont été réalisés au moyen du programme statistique R (33). Lorsque les informations d'exclusion étaient disponibles, on a classé les cas exclus par sérotype et par type de Stx.

Résultats

Entre 2011 et 2017, 984 cas de STEC ont été signalés en C.-B., soit une moyenne de 141 cas par année (étendue : entre 108 et 184). L'incidence de STEC globale durant cette période était de 3,0 cas pour 100 000. Des épidémies ont eu lieu en 2013, 2016 et 2017. Il y a eu plus de cas chez les femmes (57,4 %) que chez les hommes (42,6 %), mais il n'y a eu aucune différence significative des taux par sexe pour tous les cas de STEC ou par sérotype (ces données ne sont pas illustrées). L'âge médian était de 31 ans (étendue : <1 -113), l'incidence la plus élevée étant chez les enfants de 1 à 9 ans avec 4,9 cas pour 100 000.

Au total, 58 sérotypes ont été identifiés. Près de 10 % des échantillons étaient négatifs à la culture et positifs au stx uniquement (tableau 1). Les six sérotypes les plus fréquents étaient O157, O121, O26, O103, O117 et O111. Le sérotype le plus signalé était O157 à tous les ans sauf en 2017, où les cas avec O121 étaient les plus fréquents.

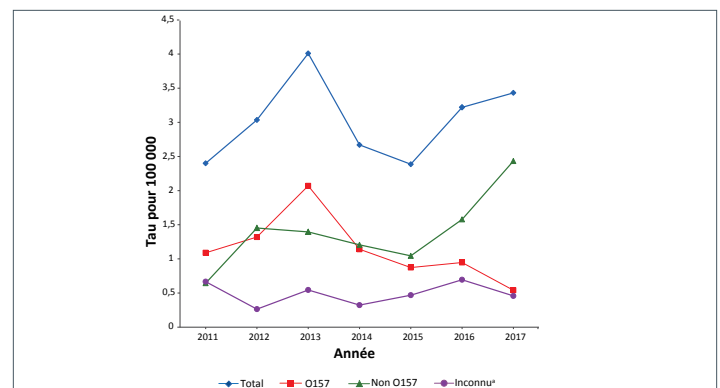
Tableau 1 : Résultats quant au sérotype et à la toxine de Shiga pour les cas de *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga, Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017 (N = 984)

Sérotype	N	(%)
O157	369	(37,5)
O121	102	(10,4)
O26	86	(8,7)
O103	44	(4,5)
O117	38	(3,9)
O111	34	(3,5)
Autres sérotypes	152	(15,4)
Positif à la Stx uniquement	93	(9,5)
Inconnu ^a	66	(6,7)
Toxine de Shiga	N	(%)
Positif à la Stx ^b	111	(11,3)
Stx1	270	(27,4)
Stx1 et Stx2	239	(24,3)
Stx2	274	(27,8)
Stx inconnue ^c	90	(9,1)

Abréviations : Stx, toxine de Shiga; Stx1, toxine de Shiga 1; Stx2, toxine de Shiga 2
^a Cas pour lesquels aucun résultat de laboratoire n'était disponible au Laboratoire de santé publique de la Colombie-Britannique. Cas signalés uniquement par les autorités de santé publique
^b Cas pour lesquels la toxine de Shiga a été détectée par dosage sur lignées cellulaires Véro et non par test de réaction en chaîne par polymérase (PCR)
^c Comprend les cas signalés uniquement par les autorités de santé publique (N = 81) et ceux signalés par le Laboratoire de santé publique pour lesquels le type de Stx n'était pas disponible pour analyse épidémiologique (N = 9)

Dans l'ensemble, entre 2011 et 2017, les taux de type O157 ont baissé de 1,1 à 0,5 pour 100 000 (figure 1). Par contre, entre 2011 et 2017, les taux de type non O157 ont beaucoup augmenté, de 0,6 à 2,4 pour 100 000.

Figure 1 : Incidence de *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga par sérotype, Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017 (N = 984)



^a Cas qui sont des cas positifs à la toxine de Shiga uniquement et cas signalés uniquement par les autorités de santé publique sans information provenant du Laboratoire de santé publique



La présence de Stx a été confirmée dans 894 cas (90,1 %; tableau 1). Dans 111 cas (11,3 %), la Stx a été détectée par dosage sur lignées cellulaires Véro uniquement, et le type de Stx spécifique n'était pas disponible. Parmi les 783 cas pour lesquels le gène *stx* a été identifié par test PCR, 270 (34,5 %) étaient positifs au *stx1* uniquement, 274 (35,0 %) étaient positifs au *stx2* uniquement, et 239 (30,5 %) provenaient de STEC contenant à la fois *stx1* et *stx2*. Ainsi, 65,5 % des cas pour lesquels le gène *stx* a été détecté ont affiché un résultat positif pour le *stx2* (seul ou en combinaison). Lorsque le sérotype et le gène *stx* ont tous deux été identifiés (N = 711), 97,7 % des STEC O157 contenaient le *stx2* seul ou en combinaison, par rapport à 42,9 % des sérotypes non O157 (rapport des cotes = 56,5; $p \leq 0,001$).

Les données cliniques étaient disponibles pour 594 cas (60,4 %). Les symptômes les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée (90,2 %), le malaise abdominal (70,2 %), la diarrhée sanglante (56,6 %), les vomissements (24,6 %), la fièvre (21,4 %) et la fatigue (13,6 %). Dix-huit cas (3,0 %) ont indiqué avoir le SHU au moment de l'interview de santé publique. Les cas infectés avec *E. coli* O157 étaient plus susceptibles de souffrir de diarrhée sanglante et de fatigue et d'être hospitalisés que les cas non O157 (tableau 2). Même si une proportion plus élevée des cas O157 (4,9 %) que des cas non O157 (1,9 %) avait le SHU, cela n'était pas statistiquement significatif. Les cas avec *stx2* étaient nettement plus susceptibles d'avoir la diarrhée sanglante et le SHU et d'être hospitalisés que les cas avec *stx1* uniquement (tableau 2).

Les informations d'exclusion étaient disponibles pour 276 (64 %) cas entre 2015 et 2017. Quarante-trois cas (16 %) ont été exclus de postes de travail ou d'environnements à haut risque. Parmi ceux-ci, dix étaient positifs au O157 (23,3 %), 28 étaient positifs

aux STEC non O157 (65,1 %) et cinq avaient un sérotype inconnu (11,6 %). Vingt et un cas (48,8 %) avaient des STEC avec *stx2* présent, 20 (46,5 %) avaient des STEC avec *stx1* uniquement et deux (4,7 %) avaient des STEC avec des résultats PCR *stx* indéterminés. Tous les cas de STEC O157 étaient positifs au *stx2*.

Discussion

L'analyse des données de laboratoire et de surveillance en C.-B. a montré un changement dans la distribution des sérotypes de STEC entre 2011 et 2017 : l'incidence de la souche O157 est en baisse et l'incidence des souches non O157 est en hausse, en particulier entre 2015 et 2017. Ce résultat est en accord avec la diminution de l'incidence de la souche O157 qui a été constatée à l'échelle du Canada (34) et aux États-Unis (6,8,22,35,36). La diminution de la souche O157 au Canada peut provenir d'améliorations sanitaires dans la transformation du bœuf ainsi que d'une meilleure sensibilisation à la salubrité des aliments auprès des consommateurs (34). L'augmentation de l'incidence des souches non O157 en C.-B. et ailleurs peut résulter d'un plus grand recours à des méthodes de laboratoire qui permettent la détection de sources non O157 (6,36).

On a constaté un lien marqué entre le sérotype O157 et la Stx2; en effet, près de 98 % des cas O157 sont positifs à la Stx2, ce qui est conforme aux études antérieures (15,16,21,22). On a aussi constaté un lien entre les cas de STEC O157 et les résultats cliniques graves comme la colite hémorragique et l'hospitalisation (17,22,37). On relève un lien significatif entre le *stx2* et le SHU, la diarrhée sanglante et l'hospitalisation. Les variantes de Stx (*stx2d*, par exemple), qui se sont révélées des indicateurs plus spécifiques de maladie grave que le type de Stx, ne sont pas encore disponibles en C.-B. (13,15,16,18–20,38).

Tableau 2 : Gravité clinique par sérotype et par type de toxine de Shiga pour les cas de *Escherichia coli* producteurs de toxines de Shiga, Colombie-Britannique, entre 2011 et 2017^a (N = 594)

Résultat clinique	Sérotype				Valeur de p	Type de toxine de Shiga				Valeur de p
	O157		Non O157			Stx2 présentes		Stx1 uniquement		
	N	(%)	N	(%)		N	(%)	N	(%)	
Malaise abdominal	177	(72,5)	189	(70,3)	0,625	262	(73,8)	106	(69,3)	0,330
Diarrhée	221	(90,5)	250	(92,9)	0,339	321	(90,4)	138	(90,2)	1,000
Diarrhée sanglante	168	(68,9)	136	(50,6)	<0,001	231	(65,1)	69	(45,1)	<0,001
Fatigue	46	(18,9)	25	(9,3)	0,002	53	w(14,9)	17	(11,1)	0,326
Fièvre	57	(23,4)	50	(18,6)	0,193	78	(22,0)	27	(17,6)	0,285
Vomissements	63	(25,8)	64	(23,8)	0,610	85	(23,9)	34	(22,2)	0,733
SHU	12	(4,9)	5	(1,9)	0,081	15	(4,2)	1	(0,7)	0,048
Hospitalisation ^b	29	(35,4)	25	(16,1)	0,001	52	(31,7)	13	(13,8)	0,002

Abréviations : SHU, syndrome hémolytique urémique; Stx1, toxine de Shiga1; Stx2, toxine de Shiga 2

^a Information provenant des cas de quatre instances sanitaires régionales sur cinq; seuls les cas dont le sérotype ou le type de toxine de Shiga était connu ont été inclus

^b Le statut d'hospitalisation était uniquement disponible pour les cas entre 2015 et 2017



Cette analyse a été effectuée pour éclairer les directives d'exclusion fondée sur les STEC en C.-B. En conformité avec nos constatations et d'autres directives récemment mises à jour concernant la stratification de l'exclusion par sérotype et Stx (26–29), les nouvelles directives de la C.-B. tiennent maintenant compte du fait que les STEC produisant uniquement le type Stx1 provoquent des maladies moins graves (39). Selon les directives révisées indiquant que les cas de STEC non O157 produisant uniquement le type stx1 sans symptômes cliniques graves peuvent retourner à un poste de travail ou dans des environnements à haut risque lorsqu'ils sont asymptomatiques, 16 cas exclus (37,2 %) entre 2015 et 2017 auraient vu leur exclusion levée plus tôt. En présumant que la durée médiane des symptômes est de sept jours et que la durée médiane d'excrétion est de 20 jours (40,41), cela aurait permis d'éviter jusqu'à 208 jours de productivité perdue pour ces personnes.

La présente étude comporte quelques limites. La pratique de laboratoire pour la détection des Stx a changé au cours de la période à l'étude, et il n'a été possible de différencier les types de Stx entre 2011 et 2013. Les symptômes étaient autodéclarés et disponibles uniquement pour quatre des cinq régions sociosanitaires de la province. Malgré tout, la proportion des cas avec symptômes était semblable à celle qui a été constatée dans d'autres études (22,42). Il n'existe aucune raison de penser que les symptômes et les résultats pour la même maladie seraient différents dans la seule région sociosanitaire pour laquelle ces données n'étaient pas disponibles. Le nombre de cas de SHU est probablement sous-estimé étant donné qu'il est possible que le SHU ne se soit pas encore développé au moment où l'entrevue de santé publique a eu lieu, une ou deux semaines après l'apparition des symptômes (43). Néanmoins, on a constaté une association significative avec le stx2, qui pourrait être renforcée avec un nombre plus élevé de cas de SHU. Les informations d'exclusion n'étaient pas disponibles avant 2015 et n'ont pas toujours été enregistrées par la suite. C'est pourquoi seule une analyse descriptive a été réalisée pour les cas exclus.

On recommande une évaluation de la présente modification aux directives en C.-B. pour s'assurer que celle-ci aura produit les résultats escomptés. En outre, il faudra passer en revue les directives au fur et à mesure que progressent les méthodes de laboratoire de détection des Stx et des STEC, par exemple pour identifier les variantes spécifiques des Stx.

Conclusion

Les données de la C.-B. sont en accord avec les observations faites ailleurs et qui montrent que les bactéries STEC provoquent un éventail de maladies et que cela, du moins en partie, est déterminé par le type de Stx. À la suite de cette analyse, les directives d'exclusion fondée sur les STEC en C.-B. ont été

mises à jour en février 2019 de façon à permettre aux cas infectés aux STEC non O157 produisant uniquement le type stx1 sans symptômes cliniques graves de retourner dans des environnements à haut risque lorsqu'ils sont sans symptômes.

Déclaration des auteurs

K. N. — A analysé les données et a rédigé l'article

M. T. — A conçu l'étude, a interprété les données et a révisé l'article

L. H. — A interprété les données et a révisé l'article

E. G. — A conçu l'étude, a interprété les données, a rédigé certaines parties et a révisé l'article

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Les auteurs remercient A. Paccagnella et les membres du groupe des politiques entériques de la Colombie-Britannique (O. Bitzikos, D. Hoyano, M. McKinley, S. Mema, P. Rydings, J. Stone, D. Tam) qui ont fourni des données ou qui ont participé à la prise de décision concernant les modifications aux directives. Les auteurs tiennent aussi à remercier la rédactrice en chef du *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) pour ses contributions éditoriales.

References

1. Lim JY, Yoon J, Hovde CJ. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. *J Microbiol Biotechnol* 2010 Jan;20(1):5–14. [PubMed](#)
2. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983 Mar;308(12):681–5. [DOI PubMed](#)
3. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983 Mar;321(8325):619–20. [DOI PubMed](#)
4. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982–2002. *Emerg Infect Dis* 2005 Apr;11(4):603–9. [DOI PubMed](#)
5. Boyce TG, Pemberton AG, Wells JG, Griffin PM. Screening for *Escherichia coli* O157:H7—a nationwide survey of clinical laboratories. *J Clin Microbiol* 1995 Dec;33(12):3275–7. [PubMed](#)
6. Hughes JM, Wilson ME, Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2006 Dec;43(12):1587–95. [DOI PubMed](#)



7. Parsons BD, Zelyas N, Berenger BM, Chui L. Detection, characterization, and typing of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Front Microbiol* 2016 Apr;7:478. DOI PubMed
8. Luna-Gierke RE, Griffin PM, Gould LH, Herman K, Bopp CA, Strockbine N, Mody RK. Outbreaks of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection: USA. *Epidemiol Infect* 2014 Nov;142(11):2270–80. DOI PubMed
9. Morton V, Cheng JM, Sharma D, Kearney A. Écllosion d'infection à *Escherichia coli* O121 producteur de Shiga-toxine associée à de la farine au Canada, 2016–2017. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2017 Jul;43(7/8):173–4. DOI
10. Chui L, Christianson S, Alexander DC, Arseneau V, Bekal S, Berenger B, Chen Y, Davidson R, Farrell DJ, German GJ, Gilbert L, Hoang L, Johnson RP, MacKeen A, Maki A, Nadon C, Nickerson E, Peralta A, Arneson SR, Yu Y, Ziebell K. Recommandations du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) pour la détection en laboratoire d'*Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (O157 et non-O157). *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018 Nov;44(11):346–9. DOI
11. Gouvernement du Canada. Programme national de surveillance des maladies entériques (PNSME) SOMMAIRE ANNUEL 2016. Ottawa (ON) : Agence de la santé publique du Canada 2018. http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/asp-phac/HP37-15-2016-fra.pdf
12. Basu D, Li XP, Kahn JN, May KL, Kahn PC, Tumer NE. The A1 subunit of Shiga toxin 2 has higher affinity for ribosomes and higher catalytic activity than the A1 subunit of Shiga toxin 1. *Infect Immun* 2015 Oct;84(1):149–61. DOI PubMed
13. Bielaszewska M, Friedrich AW, Aldick T, Schürk-Bulgrin R, Karch H. Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2006 Nov;43(9):1160–7. DOI PubMed
14. Boerlin P, McEwen SA, Boerlin-Petzold F, Wilson JB, Johnson RP, Gyles CL. Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol* 1999 Mar;37(3):497–503. PubMed
15. Brandal LT, Wester AL, Lange H, Løbersli I, Lindstedt BA, Vold L, Kapperud G. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Norway, 1992–2012: characterization of isolates and identification of risk factors for haemolytic uremic syndrome. *BMC Infect Dis* 2015 Aug;15:324. DOI PubMed
16. Eklund M, Leino K, Siitonen A. Clinical *Escherichia coli* strains carrying stx genes: stx variants and stx-positive virulence profiles. *J Clin Microbiol* 2002 Dec;40(12):4585–93. DOI PubMed
17. Ethelberg S, Olsen KE, Scheutz F, Jensen C, Schiellerup P, Enberg J, Petersen AM, Olesen B, Gerner-Smith P, Mølbak K. Virulence factors for hemolytic uremic syndrome, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2004 May;10(5):842–7. DOI PubMed
18. Haugum K, Johansen J, Gabrielsen C, Brandal LT, Bergh K, Ussery DW, Drabløs F, Afset JE. Comparative genomics to delineate pathogenic potential in non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) from patients with and without haemolytic uremic syndrome (HUS) in Norway. *PLoS One* 2014 Oct;9(10):e111788. DOI PubMed
19. Orth D, Grif K, Khan AB, Naim A, Dierich MP, Würzner R. The Shiga toxin genotype rather than the amount of Shiga toxin or the cytotoxicity of Shiga toxin in vitro correlates with the appearance of the hemolytic uremic syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Nov;59(3):235–42. DOI PubMed
20. Persson S, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for *Escherichia coli* shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. *J Clin Microbiol* 2007 Jun;45(6):2020–4. DOI PubMed
21. Werber D, Fruth A, Buchholz U, Prager R, Kramer MH, Ammon A, Tschäpe H. Strong association between shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and virulence genes stx2 and eae as possible explanation for predominance of serogroup O157 in patients with haemolytic uremic syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Dec;22(12):726–30. DOI PubMed
22. Hedican EB, Medus C, Besser JM, Juni BA, Koziol B, Taylor C, Smith KE. Characteristics of O157 versus non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Minnesota, 2000–2006. *Clin Infect Dis* 2009 Aug;49(3):358–64. DOI PubMed
23. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th edition. Washington (DC): American Public Health Association; 2008.
24. MacDonald E, Dalane PK, Aavitsland P, Brandal LT, Wester AL, Vold L. Implications of screening and childcare exclusion policies for children with Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections: lessons learned from an outbreak in a daycare centre, Norway, 2012. *BMC Infect Dis* 2014 Dec;14:673. DOI PubMed
25. BC Centre for Disease Control. Communicable disease control enteric cases and their contacts: exclusion from high risk settings. Vancouver (BC): BCCDC; 2013 May. http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/EntericCasesandtheirContacts_May2013.pdf
26. Minnesota Department of Health. Specific disease exclusion guidelines for child care and preschool. 2019. St. Paul (MN): MDH; 2019 (Accédé 2019-06-18). <https://www.health.state.mn.us/diseases/foodborne/exclusions.html>
27. Folkehelseinstituttet. [Follow-up of cases of Shiga toxin (Stx) producing *Escherichia coli* (STEC/EHEC) and hemolytic-uremic syndrome (HUS) in Norway]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2016. Norwegian (Accédé 2018-05-09). https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/veiledere/oppfolging_av_ehec-pasienter_2016.pdf
28. Ministère de la santé et des services sociaux. *Escherichia coli* entérohémorragic (Gastroentérite A). Québec (QC): Ministère de la santé et des services sociaux; 2016 (Accédé 2018-05-10). <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap7-escheria-coli.pdf>
29. Statens Serum Institut. [Hemolytic-uraemic syndrome]. Copenhagen: Statens Serum Institut; Danish (Accédé 2018-05-10). <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/h/haemolytisk-uraemisk-syndrom>



30. BC Centre for Disease Control. E. coli. Vancouver (BC): BCCDC (Accédé 2018-06-08). <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/case-definitions/e-coli>
31. BC Centre for Disease Control. Shigatoxigenic E. coli case report form. Version date: 2018/06/22. Vancouver (BC): BCCDC; 2018. http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Forms/Epid/Enterics/VTEC_FollowupForm.pdf
32. BCStats. Sub-provincial population projections — P.E.O.P.L.E. 2017 (Accédé 2018-06-08). <https://www.bcstats.gov.bc.ca/apps/PopulationProjections.aspx>
33. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.
34. Pollari F, Christidis T, Pintar KD, Nesbitt A, Farber J, Lavoie MC, Gill A, Kirsch P, Johnson RP. Evidence for the benefits of food chain interventions on E. coli O157:H7/NM prevalence in retail ground beef and human disease incidence: A success story. *Can J Public Health* 2017 Apr;108(1):e71–8. [DOI PubMed](#)
35. Gould LH, on behalf of the STEC Clinical Laboratory Diagnostics Working Group. Update: recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections by clinical laboratories. *Clin Microbiol Newsl* 2012;34(10):75–83. [DOI](#)
36. Marder EP, Griffin PM, Cieslak PR, Dunn J, Hurd S, Jervis R, Lathrop S, Muse A, Ryan P, Smith K, Tobin-D'Angelo M, Vugia DJ, Holt KG, Wolpert BJ, Tauxe R, Geissler AL. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food— Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2006–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 Mar;67(11):324–8. [DOI PubMed](#)
37. Wang X, Taylor M, Hoang L, Ekkert J, Nowakowski C, Stone J, Tone G, Trerise S, Paccagnella A, Wong T, Galanis E. Comparison of clinical and epidemiological features of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 and non-O157 infections in British Columbia, 2009 to 2011. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013;24(4):e102–6. [DOI PubMed](#)
38. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, Pulz M, Kuczus T, Ammon A, Karch H. Escherichia coli harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis* 2002 Jan;185(1):74–84. [DOI PubMed](#)
39. BC Centre for Disease Control. Communicable disease control enteric cases and their contacts: exclusion from high risk settings. Vancouver (BC): BCCDC; 2019 (Accédé 2019-06-08). http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%201%20-%20CDC/Enteric%20Exclusions_Mar%202019.pdf
40. Matussek A, Einemo IM, Jogenfors A, Löfdahl S, Löfgren S. Shiga toxin-producing Escherichia coli in diarrheal stool of Swedish children: evaluation of polymerase chain reaction screening and duration of Shiga toxin shedding. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016 Jun;5(2):147–51. [DOI PubMed](#)
41. Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2013 Apr;56(8):1132–40. [DOI PubMed](#)
42. Dabke G, Le Menach A, Black A, Gamblin J, Palmer M, Boxall N, Booth L. Duration of shedding of Verocytotoxin-producing Escherichia coli in children and risk of transmission in childcare facilities in England. *Epidemiol Infect* 2014 Feb;142(2):327–34. [DOI PubMed](#)
43. Galanis E, Taylor M, Romanowski K, Bitzikos O, Jeyes J, Nowakowski C, Stone J, Murti M, Paccagnella A, Forsting S, Li S, Hoang L. Evaluating the timeliness of enteric disease surveillance in British Columbia, Canada, 2012–13. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2017;2017:9854103. [DOI PubMed](#)



Surveillance des expositions en laboratoire aux agents pathogènes humains et aux toxines : Canada 2018

D Choucrallah¹, L Sarmiento¹, S Ettles¹, F Tanguay¹, M Heisz¹, E Falardeau^{1*}

Résumé

Contexte : Le système de surveillance de déclaration des incidents en laboratoire au Canada (DILC) fait le suivi des incidents en laboratoire en vertu de la *Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines*. L'année 2018 représente la troisième année complète de données.

Objectif : Décrire les incidents d'exposition en laboratoire et les infections contractées en laboratoire survenus au Canada en 2018 par rapport aux années précédentes puis, selon le secteur, les agents pathogènes humains et les toxines en cause, le nombre de personnes touchées, le type d'incident et les causes fondamentales.

Méthodologie : Les incidents en laboratoire qui sont survenus en 2018 ont été signalés par le biais du système DILC. Après une comparaison du nombre d'incidents en laboratoire, de personnes exposées et d'infections contractées en laboratoire avec les chiffres des années précédentes, les incidents ont fait l'objet d'une analyse par secteur, agent pathogène humain ou toxine en cause, type d'incident, personnes exposées, voie d'exposition et causes fondamentales. Le programme Microsoft Excel 2016 a été utilisé pour les statistiques descriptives.

Résultats : En 2018, il y a eu 89 incidents d'exposition à des agents pathogènes humains et 235 personnes ont été exposées. Cinq infections contractées en laboratoire ont été soupçonnées et une a été confirmée. Ce nombre d'incidents d'exposition équivaut à environ le double de celui signalé en 2017 (n = 44) et en 2016 (n = 46). Les secteurs universitaire et hospitalier ont connu le plus grand nombre d'incidents d'exposition, et le rapport sur l'incidence par permis se révélait le plus faible dans le secteur privé. La majorité des incidents (n = 50; 56 %) concernaient des agents pathogènes humains du groupe de risque 2 qui étaient manipulés dans un laboratoire de niveau de confinement 2. Les expositions étaient principalement liées à des objets tranchants et pointus ou à des procédures, et les personnes les plus souvent exposées étaient des techniciens de laboratoire. Les principales causes fondamentales étaient l'interaction humaine et les procédures opérationnelles normalisées.

Conclusion : Malgré que, dans l'ensemble, l'incidence annuelle d'expositions en laboratoire demeure relativement faible au Canada, elle a augmenté en 2018 par rapport aux années antérieures. Nous ignorons en ce moment s'il s'agit d'une augmentation réelle de l'incidence ou d'une hausse des signalements, puisque l'établissement des estimations de référence est toujours en cours.

Citation proposée : Choucrallah D, Sarmiento L, Ettles S, Tanguay F, Heisz M, Falardeau E. Surveillance des expositions en laboratoire aux agents pathogènes humains et aux toxines : Canada 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2019;45(9):268–76. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i09a04f>

Mots-clés : expositions en laboratoire, incidents de laboratoire, infections contractées en laboratoire, agents pathogènes humains et toxines, surveillance, déclaration des incidents en laboratoire au Canada, Centre de biosûreté

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliation

¹ Centre de la biosûreté, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, Ontario

*Correspondance:

emilie.falardeau@canada.ca



Introduction

Les travaux de laboratoire avec des agents pathogènes humains et des toxines comportent un risque d'incidents susceptible de causer des expositions à la suite d'une libération accidentelle ou délibérée. Ces expositions peuvent toucher les personnes directement impliquées dans l'incident ou qui se trouvent à proximité. Elles pourraient éventuellement devenir une menace pour la santé publique, en cas de transmission dans la collectivité. Des rapports sur les incidents d'expositions soumis dans des délais raisonnables constituent un élément essentiel à la prévention d'éventuelles éclosions, puisqu'ils permettent d'agir rapidement en réponse aux expositions détectées.

Ces dernières années, le public a manifesté de plus en plus d'inquiétude à propos des possibilités de pandémie occasionnées par des infections contractées en laboratoire, puisqu'un plus grand nombre de pays autorisent la réalisation d'études sur le gain de fonction dans lesquelles les chercheurs accroissent la transmissibilité et la virulence d'agents pathogènes comme le virus de l'influenza (1,2). Disposer d'un programme rigoureux de biosécurité et de biosûreté est impératif pour atténuer ces inquiétudes.

Le Centre de biosûreté de l'Agence de la santé publique du Canada a le mandat de prévenir les risques pour la santé publique occasionnés par l'utilisation d'agents pathogènes humains et de toxines au Canada, de les détecter et d'agir face à ces risques. Le Centre de biosûreté surveille les activités menées conformément à la *Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines (LAPHT)* et au *Règlement sur les agents pathogènes humains et les toxines (RAPHT)*. En décembre 2015, le Centre a mis sur pied un système de surveillance national, la déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC), visant le signalement obligatoire des incidents de laboratoire qui comportent des agents pathogènes humains et des toxines. Les installations qui exercent des activités réglementées avec des agents pathogènes humains et des toxines doivent détenir un permis. Un seul permis peut couvrir plusieurs zones de confinement, mais ne pas couvrir différents groupes de risque (GR). La zone de confinement peut comprendre des zones normales réservées au travail de laboratoire, les zones de production de vaccins, voire des animaleries. Les installations détentrices de permis déterminent la manière de configurer le cadre de leurs permis en fonction de ces exigences. Dès l'enregistrement d'un permis, les installations doivent elles-mêmes déterminer le secteur singulier qui les représente le mieux en termes de structure organisationnelle. Les choix de secteur sont : académique, hospitalier, industrie/entreprise privée, santé publique ou autre gouvernement.

En vertu de la LAPHT et du RAPHT, les installations qui exercent des activités réglementées avec des agents pathogènes humains et des toxines doivent informer le Centre de biosûreté de

l'Agence de la santé publique du Canada sans délai de tout incident de laboratoire dans lequel des agents pathogènes humains et des toxines du GR2 ou plus sont en cause (3). Le Centre de biosûreté intervient sur-le-champ, notamment en faisant un suivi rapide. Il pourrait par exemple s'agir d'avis en matière de biosécurité et d'autres alertes ayant trait à de nouvelles tendances décelées et à de possibles habitudes inquiétantes, pour une amélioration continue de la biosécurité et de la biosûreté au Canada.

Les notifications soumises au système DILC peuvent comprendre des incidents avec ou sans exposition. Un incident de laboratoire pourrait concerner une exposition potentielle ou réelle à un agent biologique, que celle-ci cause ou non une infection contractée en laboratoire. Un incident sans exposition pourrait comprendre la possession, la production ou la libération accidentelle d'un agent pathogène ou d'une toxine; la disparition, la perte ou le vol d'un agent pathogène ou d'une toxine; la non-réception d'un agent biologique à cote de sécurité élevée dans les 24 heures suivant l'heure d'arrivée prévue (4). Afin d'optimiser la déclaration de ces incidents et de veiller au respect de la LAPHT, le Centre de biosûreté procède systématiquement à des activités de promotion, de surveillance et de vérification de la conformité. Il rapporte également chaque année des renseignements sur les incidents de laboratoire afin de stimuler l'échange d'information, d'accroître la sensibilisation et d'encourager les signalements (5,6).

La présente étude propose un sommaire descriptif des incidents de laboratoire qui sont survenus au Canada en 2018, en se concentrant sur les données relatives aux expositions et aux infections contractées en laboratoire. Ce rapport compte ainsi comparer brièvement les incidents d'exposition aux données des années antérieures et décrire les expositions en laboratoire par secteur, agents pathogènes humains et toxines en cause, type d'incident, personnes exposées, voie d'exposition et causes fondamentales.

Méthodologie

Source de données

Le portail Biosûreté est la portion « externe » de la DILC qui facilite la notification et la déclaration des incidents de laboratoire grâce à la soumission de rapports de notification et d'un ou plusieurs rapport(s) de suivi. Un système de gestion des relations avec la clientèle sert de plateforme « interne » pour la capture des données DILC, qui sont ensuite exportées dans un fichier Excel aux fins d'analyse.

Pour les besoins du présent rapport, nous avons extrait du système de gestion des relations avec la clientèle les données sur les incidents de laboratoire qui sont survenus entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2018. Le programme Microsoft Excel 2016 a été utilisé pour les statistiques descriptives.



Les incidents d'exposition comprenaient ceux ayant le pouvoir de causer une infection/intoxication et ceux ayant mené à une infection confirmée ou suspectée contractée en laboratoire par des agents pathogènes humains et des toxines du GR2 au GR4 contenues dans la portée de la LAPHT ou du RAPHT. L'analyse excluait les doublons, de même que les incidents et les déclarations hors du cadre de la LAPHT ou du RAPHT, comme les incidents liés à des agents pathogènes humains du GR1 ou des agents pathogènes dans leur milieu naturel.

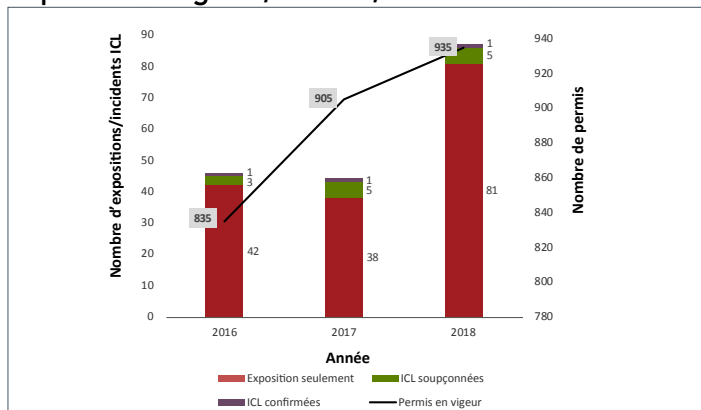
Analyse

Les données relatives aux déclarations soumises au DILC ont été extraites et exportées dans Microsoft Excel 2016. Le nombre total d'incidents par permis a d'abord été comparé aux données rapportées pour 2017 et 2016. Par la suite, les incidents de laboratoire ont été soumis à une analyse par secteur, agents pathogènes humains ou toxines en cause, type d'incident, personnes exposées, voie d'exposition et causes fondamentales. Une analyse qualitative réalisée durant les activités de surveillance et de vérification de la conformité a permis de repérer certaines tendances.

Résultats

En 2018, il y a eu 89 incidents d'exposition à des agents pathogènes humains et 235 personnes ont été exposées, en plus d'un cas confirmé d'infection contractée en laboratoire. Ce nombre d'incidents d'exposition signalés en 2018 ($n = 89$) équivaut à environ le double de celui de 2017 ($n = 44$) et de 2016 ($n = 46$) (3,4). Le nombre de cas confirmés d'infections contractées en laboratoire reste le même ($n = 1$) (figure 1). Au 31 décembre 2018, il y avait 985 permis en vigueur; 461 (47 %) étaient détenus dans le secteur de l'industrie privée, 203 (21 %) dans le secteur hospitalier, 200 (20 %) dans le secteur académique, 94 (9 %) dans un autre secteur gouvernemental (autre que la santé publique) et 27 (3 %) dans celui de la santé publique. Dans l'ensemble, cela correspond à une hausse de 20 % du nombre de permis en vigueur par rapport

Figure 1 : Incidents déclarés d'exposition et d'infections contractées en laboratoire confirmées et soupçonnées, et permis en vigueur, Canada, de 2016 à 2018



Abréviation : ICL, infection contractée en laboratoire

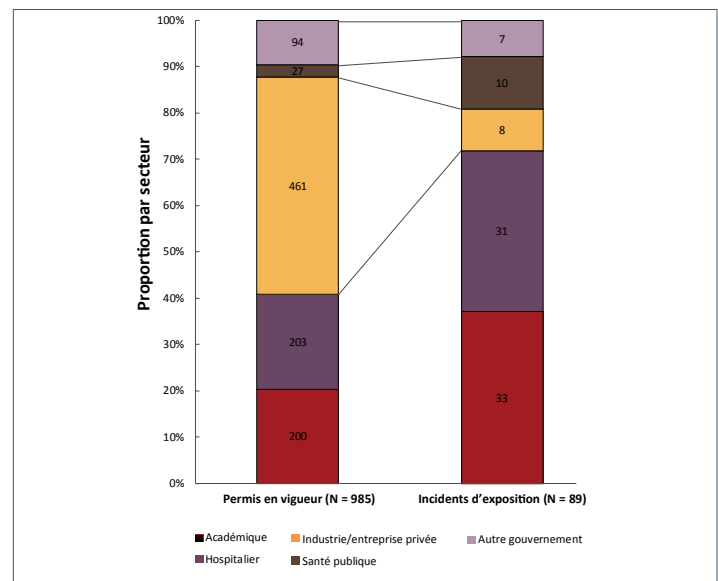
Sources : Les données de 2018 ont été extraites du système de déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC). Les données de 2016 et 2017 proviennent des rapports publiés (5,6)

à 2016 ($n = 835$). Une augmentation du ratio entre incidents d'exposition et permis en vigueur apparaît en 2018 (1:11), comparativement à 2017 (1:20) et à 2016 (1:18) (données non illustrées).

Incidents d'exposition par secteur

En 2018, les secteurs académique ($n = 33$; 37 %) et hospitalier ($n = 31$; 35 %) ont déclaré le plus grand nombre d'incidents d'exposition (figure 2). Le secteur privé a affiché la plus forte proportion de permis en vigueur ($n = 461$; 47 %) et une proportion relativement faible d'expositions déclarées ($n = 8$; 9 %), ce qui mène au plus faible ratio entre incidents et permis (1:58). Le secteur de la santé publique affichait le plus fort ratio entre incidents et permis, avec 10 expositions déclarées et 27 permis en vigueur (1:3).

Figure 2 : Permis en vigueur et incidents d'exposition par secteur, Canada, 2018



Remarques : Les installations détentrices de permis mentionnent elles-mêmes les secteurs. Le secteur « académique » comprend notamment les universités, les collèges de médecine vétérinaire, les collèges et les cégeps (établissements et collèges techniques préuniversitaires québécois financés par l'État) et d'autres établissements d'enseignement; le secteur « hospitalier » regroupe les hôpitaux affiliés et non affiliés à une université; la catégorie « industrie/entreprises privées » comprend les industries de la santé animale, de la santé humaine et de la biotechnologie, l'industrie pharmaceutique, l'industrie alimentaire, ainsi que les fournisseurs d'agents pathogènes et de toxines; le secteur de la « santé publique » comprend les laboratoires du gouvernement fédéral, des gouvernements provinciaux et territoriaux et des administrations municipales; les « autres secteurs gouvernementaux » regroupent les laboratoires vétérinaires ou de santé animale, les laboratoires environnementaux et d'autres laboratoires fédéraux, provinciaux, territoriaux et municipaux
Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

La majorité des incidents d'exposition à des agents pathogènes humains et des toxines de la catégorie GR2 ($n = 50$) ont eu lieu dans le secteur académique ($n = 27$; 54 %), suivi par le secteur hospitalier ($n = 8$; 16 %) et le secteur privé ($n = 7$; 14 %). Les incidents d'exposition à des agents pathogènes de catégorie GR3 ($n = 32$) sont survenus principalement dans le secteur hospitalier ($n = 20$; 63 %), suivi par le secteur de la santé publique ($n = 5$; 16 %) et le secteur académique ($n = 4$; 13 %) (données non illustrées).

Agents pathogènes humains et toxines

Des 89 incidents d'exposition, la majorité (n = 50; 56 %) mettait en cause des agents pathogènes humains du GR2, 32 (36 %) des agents pathogènes du GR3 et un (1 %) une toxine (tableau 1). Un total de 18 (20 %) incidents mettaient en cause des agents biologiques à cote de sécurité élevée (ABCSE) de niveau GR3. Les agents biologiques les plus souvent en cause étaient des bactéries (n = 46), des virus (n = 17) et de champignons (n = 10).

Tableau 1 : Agents pathogènes humains et toxines en cause dans des incidents d'exposition, par niveau du groupe de risque, Canada, 2018

Toxine ou agent pathogène	Non ABCSE		ABCSE		Total	
	n	%	n	%	n	%
Toxine ^a	1	1	–	–	1	1
GR2	50	77	–	–	50	56
Bactérie	30	46	–	–	30	34
Virus	12	18	–	–	12	13
Parasite	6	9	–	–	6	7
Prion	2	3	–	–	2	2
GR3	14	22	18	100	32	36
Bactérie	4	6	12	67	16	18
Virus	5	8	–	–	5	6
Champignon	4	6	6	33	10	11
Prion	1	2	–	–	1	1
Inconnu	–	–	–	–	6	7
Total	65	100	18	100	89	100

Abréviations : GR, groupe de risque; ABCSE, agent biologique à cote de sécurité élevée; –, sans objet

^a Les toxines ne sont pas catégorisées par groupe de risque. Les toxines qui sont inclus dans la portée de la Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines (LAPHT) sont énumérées dans l'annexe 1 de cette loi

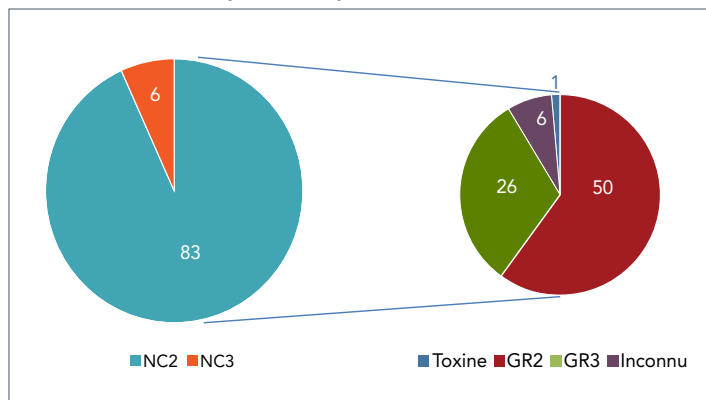
Remarque : Les pourcentages sont arrondis au nombre entier le plus près

Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

Les incidents d'exposition ont principalement eu lieu dans des laboratoires de niveau de confinement (NC) 2 (n = 83; 93 %) et les autres, dans des laboratoires de NC3 (n = 6; 7 %). La majorité des incidents survenus dans des laboratoires de NC2 mettaient en cause un agent pathogène du GR2 (n = 50; 60 %) (figure 3).

Vingt-six (29 %) des incidents d'exposition découlaient de la possession accidentelle d'un agent biologique du GR3 dans un laboratoire de NC2 (figure 2). De ceux-ci, la moitié (n = 13; 50 %) concernaient *Brucella melitensis* (n = 7) et *Coccidioides immitis* (n = 6) (tableau 2), et sont survenus principalement dans le secteur hospitalier (n = 11). Les expositions à *Brucella* spp ont atteint un sommet entre mars et novembre. Sept cas ont été signalés, la majorité étant survenue en juillet et en août. Le cas confirmé d'infection contractée en laboratoire mettait en cause *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar *Enteritidis*.

Figure 3 : Incidents d'exposition par niveau de confinement, et répartition des incidents d'exposition par groupes de risque dans des installations de niveau de confinement 2, Canada, 2018



Abréviations : NC, niveau de confinement; GR, groupe de risque

Tableau 2 : Nombre d'incidents de laboratoire et de personnes exposées par agent biologique, Canada, 2018

Agent biologique	Incidents (N = 89)	Personnes exposées (N = 235)		
		Exposition seulement (n = 229)	Personnes exposées (n = 235)	Confirmed LAI (n=1)
GR2	50	63	4	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	5	8	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	–	–
<i>Escherichia coli</i>	2	4	–	–
<i>Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus</i>	2	2	1	–
<i>Salmonella enterica</i>	2	1	–	1
Incidents avec autres du GR2	36	45	3	–
GR3	32	159	1	–
<i>Brucella melitensis</i>	7	105	1	–
<i>Coccidioides immitis</i>	6	15	–	–
<i>Francisella tularensis</i>	3	13	–	–
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3	9	–	–
Incidents avec autres du GR3	13	17	–	–
Toxines	1	1	–	–
Inconnu	6	6	–	–

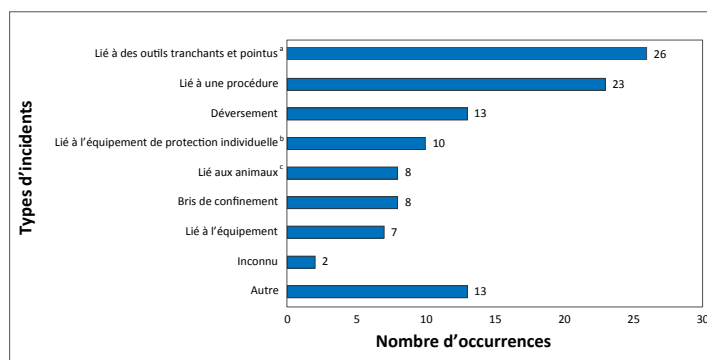
Abréviations : ICL, infection contractée en laboratoire; GR, groupe de risque; –, sans objet
Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)



Types d'incident

Les 89 expositions déclarées étaient liées à 110 types d'incidents. Les types d'incidents les plus fréquents portaient sur des objets tranchants et pointus ($n = 26$; 24 %) et des procédures ($n = 23$; 21 %) (figure 4). Un examen qualitatif des incidents d'exposition a permis de déceler une pointe d'incidents liés à du verre brisé. Des inspections sur place l'ont confirmée.

Figure 4 : Type d'incident d'exposition déclaré, Canada, 2018 (N = 110)



Remarque : La déclaration d'un seul incident peut comporter plus d'un type

^a La catégorie « objets tranchants et pointus » comprend les piqûres d'aiguille et autres blessures par objets tranchants et pointus

^b La catégorie « équipement de protection individuelle » comprend un équipement de protection individuelle inapproprié ou la défaillance d'un tel équipement

^c La catégorie « animaux » comprend les morsures et les égratignures

Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

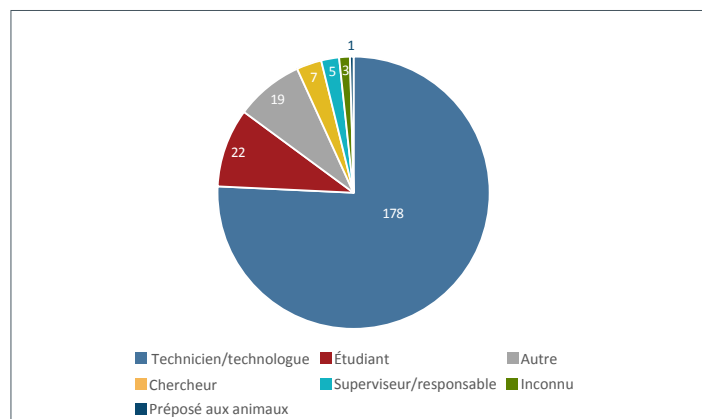
Personnes exposées

Au cours des 89 incidents d'exposition, 235 personnes ont été exposées à un agent pathogène humain ou à une toxine. Des six infections contractées en laboratoire, cinq (2 %) aura été soupçonnées, alors qu'une seule (0,4 %) aura été confirmée. Les six cas d'infections contractées en laboratoire soupçonnées ou confirmée découlaient de l'exposition d'une seule personne par incident.

La majorité des incidents d'exposition ($n = 67$; 75 %) concernait une seule personne exposée. Dix incidents (11 %) portaient sur l'exposition de 2 ou 3 personnes, et sept incidents (8 %), sur l'exposition de 4 à 10 personnes. Il manquait des données dans deux déclarations. Les autres incidents ($n = 3$; 3 %) signalaient l'exposition de 10 personnes ou plus; ceux-ci ont eu lieu dans le secteur hospitalier, où 14, 29 et 53 personnes ont été exposées à *Brucella melitensis*.

Parmi les 235 personnes exposées, 39 (17 %) ont reçu les premiers soins et 85 (36 %), un traitement prophylactique dans les sept jours suivant l'incident. De plus, 8 (3 %) des personnes exposées ont reçu un traitement prophylactique après l'exposition plus de sept jours après l'incident. La plupart des personnes exposées étaient des techniciens de laboratoire ($n = 178$; 76 %) ou des étudiants ($n = 22$; 9 %) (figure 5).

Figure 5 : Rôles déclarés des personnes exposées, Canada, 2018 (N = 235)

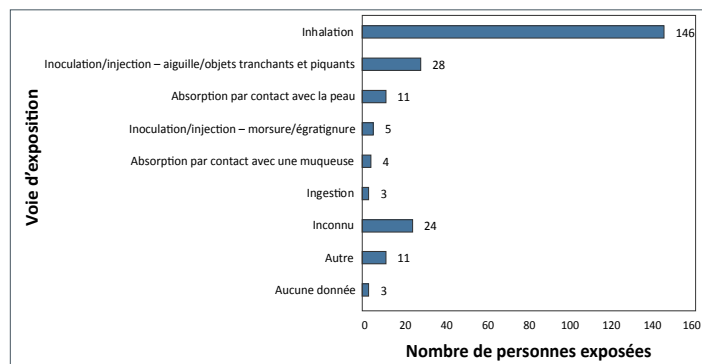


Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

Voie d'exposition

Chez la plupart des 235 personnes exposées, l'exposition à des agents pathogènes ou à des toxines était survenue par inhalation ($n = 146$; 62 %), tandis que l'inoculation/injection par piqûres d'aiguille ou objets tranchants et pointus arrivait au deuxième rang des voies d'exposition les plus fréquentes ($n = 28$; 12 %) (figure 6).

Figure 6 : Voie d'exposition déclarée, Canada, 2018 (N = 235)



Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

Causes fondamentales et points à améliorer

Les 89 incidents d'exposition déclarés en 2018 étaient associés à 233 causes fondamentales, ce qui correspond à 2,6 causes fondamentales par incident. Comme le montre le tableau 3, les interactions humaines et les manquements relatifs aux procédures opérationnelles normalisées se révélaient les principales causes fondamentales ($n = 53$; 23 %, $n = 50$; 22 % respectivement).



Tableau 3 : Causes fondamentales et points à améliorer déclarés pour les incidents d'exposition à des agents pathogènes humains ou à des toxines, Canada, 2018 (N = 233)

Cause fondamentale/ point à améliorer	Exemple de point préoccupant	Citations 2018	
		n	%
Interactions humaines	Contraintes/pressions/ exigences liées à la charge de travail	53	23
Procédure opérationnelle normalisée	Procédures inconnues/ pas suivies correctement	52	22
Équipement	Équipement mal conçu/ entretenu	32	14
Formation	Formation non offerte ou élaborée	27	12
Communications	Absence de méthode ou de système de communication	24	10
Gestion et supervision	Supervision à améliorer	24	10
Autre	Sans objet	21	9

Remarque : Les pourcentages ont été arrondis au nombre entier le plus près
Source : Déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC)

Discussion

Dans l'ensemble, 89 incidents d'exposition ont mené à l'exposition de 235 personnes à des agents pathogènes humains et à des toxines. Parmi ces incidents, 5 (2 %) ont menés à une infection contractée en laboratoire soupçonnée et 1 (0,4 %) aura été confirmée. La majorité des incidents d'exposition est attribuable à des objets tranchants et pointus et à des manquements aux procédures. Les principales causes fondamentales étaient l'interaction humaine et le manque de connaissance ou de respect des procédures opérationnelles normalisées.

Même si l'incidence globale des expositions en laboratoire déclarées chaque année a doublé en 2018 par rapport aux deux années précédentes, nous ignorons encore s'il s'agit d'une hausse réelle de l'incidence ou d'une augmentation des déclarations puisque les estimations de référence ne sont pas encore établies. Le Centre de biosûreté apporte régulièrement des améliorations à son système de surveillance DILC afin de faciliter les déclarations et de préciser davantage les exigences réglementaires; il est possible que ces actions contribuent à l'augmentation des déclarations. Étant donné que le système de surveillance DILC est encore relativement nouveau, les organismes prendront sans doute un certain temps avant de s'habituer aux exigences réglementaires de déclaration.

Comme dans les années précédentes, les secteurs académique et hospitalier demeurent ceux affichant le plus grand nombre d'incidents (5,6). Il fallait s'y attendre, puisque la nature des travaux diffère entre les secteurs. Plus précisément, les laboratoires hospitaliers/diagnostiques ignorent souvent

l'identité de l'agent biologique avec lesquels ils travaillent, ce qui accroît l'incertitude quant au statut du risque et la possibilité d'exposition quand le risque est sous-estimé. Les laboratoires du secteur privé travaillent habituellement sur des échantillons dans lesquels l'agent pathogène est déjà connu (p. ex. pour la mise au point de vaccins vivants).

Si les techniciens affichent le plus grand nombre d'expositions en laboratoire, cela pourrait s'expliquer par le fait qu'ils représentent la plus forte proportion de travailleurs manipulant des agents pathogènes humains et des toxines. Les techniciens œuvrent dans tous les secteurs, contrairement aux préposés aux animaux, par exemple. Parmi tout le personnel de laboratoire les étudiants se révélaient les victimes du plus grand nombre d'incidents d'exposition, après les techniciens. Des preuves anecdotiques indiquent que les étudiants du secteur académique ne connaîtraient ou ne respecteraient peut-être pas toutes les procédures de laboratoire et les mesures de sécurité, ce qui expliquerait le nombre élevé d'incidents d'exposition dans cette population.

Plusieurs grandes constatations de cette étude coïncident avec les résultats rapportés dans les ouvrages publiés : la majorité des infections contractées en laboratoire surviennent dans des laboratoires de NC2; les cas de déversements et ceux liés aux objets tranchants et pointus sont les types d'incidents les plus souvent déclarés; l'inhalation et l'inoculation constituent les principales voies d'exposition; les causes fondamentales les plus souvent déclarées sont l'erreur humaine et les problèmes liés aux procédures opérationnelles normalisées (7,8). Les ouvrages publiés montrent également que l'exposition à une bactérie est plus fréquente que celle aux agents pathogènes (9,10). Parmi les agents biologiques les plus souvent mis en cause dans les expositions et les infections contractées en laboratoire se trouvent plus précisément *Brucella melitensis*, *Coccidioides immitis*, *Francisella tularensis* et *Mycobacterium tuberculosis* (11–13).

Forces et limites

La principale force de cette étude repose sur le fait qu'elle se fonde sur une déclaration obligatoire et normalisée et intègre un processus d'examen comportant la validation des données autodéclarées. Ce volet du système de surveillance permet une déclaration rapide et systématique grâce à laquelle le Centre de biosûreté évalue les mesures correctives mises en place par les installations détentrices de permis – pour y déceler les facteurs de risque potentiels et diffuser l'information. À titre d'exemple, à la suite de la détection d'une pointe d'incidents avec *Brucella* spp, en 2018, un publipostage électronique à l'intention des installations a été distribué, afin d'accroître la vigilance en matière de biosécurité (*Publipostage électronique sur la biosécurité et biosûreté liées aux agents pathogènes et aux toxines, incidents de laboratoire mettant en cause Brucella spp en 2018 – sommet observé en juillet et août 2018*). De même, les personnes concernées ont reçu un avis à propos d'un risque potentiel d'expositions liées à des objets tranchants et



pointus causés par du verre brisé, accompagné des techniques à appliquer pour atténuer le risque (*Bulletin sur la biosécurité et la biosûreté des agents pathogènes et des toxines, Rapport détaillé du programme de déclaration des incidents de laboratoire au Canada (DILC) : exposition liée à du verre brisé, octobre 2018*). Ainsi, ce programme de réglementation et de surveillance permet de détecter rapidement les risques courants et émergents et de diffuser l'information pour sensibiliser davantage les personnes concernées partout au Canada aux risques et aux meilleures stratégies d'atténuation.

La plus grande limite de cette étude est la possibilité que les données soient incomplètes, puisque dans certains cas, les incidents de laboratoire pourraient ne pas être décelés ou simplement ne pas être déclarés en raison d'un manque de connaissance des exigences ou d'une réticence à déclarer des incidents. Diverses publications continuent de s'attaquer à ce problème, comme la ligne directrice sur la notification et la déclaration en vertu de la LAPHT et du RAPHT, les bulletins et les avis de biosécurité, ainsi que les activités de surveillance et de la vérification de la conformité visant à encourager la déclaration et la conformité. En ce moment, nous ne disposons ni de données exactes sur le nombre d'installations détentrices de permis qui ne se conforment pas aux exigences de déclaration, ni du nombre de travailleurs dans les laboratoires. Cela complique la formulation de conclusions constructives sur l'importance des ratios de déclarations par secteur.

Prochaines étapes

Dans un certain nombre d'endroits, les activités du Centre de biosûreté pourraient bénéficier de données et d'analyses additionnelles. Par exemple, pour évaluer si les étudiants font face à un risque d'expositions accru, il serait judicieux d'identifier le nombre d'employés dans les laboratoires au Canada et d'examiner la proportionnalité d'étudiants par rôles et secteur. Des renseignements de ce genre permettraient au Centre de biosûreté de déceler plus facilement les risques et de mieux cibler les activités de sensibilisation et de promotion de la conformité.

Conclusion

Malgré une incidence annuelle d'expositions en laboratoire demeurant faible au Canada, cette dernière a augmenté en 2018 par rapport aux années antérieures. Nous ignorons s'il s'agit d'une hausse réelle de l'incidence ou d'une augmentation des déclarations, puisque les estimations de référence sont encore en voie d'établissement. Une analyse des expositions déclarées sert à éclairer et à modifier les normes et les lignes directrices en matière de biosécurité, pour une amélioration continue de la biosécurité au Canada.

Déclaration des auteurs

D. C. — Surveillance des incidents, analyse des données – première version, rédaction, révision et édition
 L. S. — Analyse des données – première version, rédaction, révision et édition
 S. E. — Rédaction — révision et édition
 F. T. et M. H. — Surveillance de l'incidence, rédaction — révision, édition et supervision
 E. F. — Rédaction — révision, édition et supervision

Conflit d'intérêts

Aucun.

Remerciements

Nous tenons à remercier C. Evans pour son expertise et ses conseils, ainsi que les membres du personnel du Bureau des opérations de biosécurité et de bioconfinement pour leur expertise et la remise de données supplémentaires. Nous tenons aussi à faire part de notre reconnaissance à tous les titulaires de permis et aux agents de la sécurité biologique pour la soumission de rapports de qualité.

Financement

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de l'Agence de la santé publique du Canada, dans le cadre de son mandat de base.

Références

1. Patterson AP, Tabak LA, Fauci AS, Collins FS, Howard S. Research funding. A framework for decisions about research with HPAI H5N1 viruses. *Science* 2013 Mar;339(6123):1036–7. DOI PubMed
2. National Institutes of Health. Notice announcing the removal of the funding pause for gain-of-function research projects. Washington (DC): National Institutes of Health; 2017 Dec 19 (Accédé 2019-05-25). <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-17-071.html>
3. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien sur la biosécurité, Deuxième édition. Deuxième édition. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2016 Mars. 346 p. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/cbsg-nldcb/cbh-gcb/assets/pdf/cbh-gcb-fra.pdf>
4. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien sur la biosécurité, Deuxième édition. Deuxième édition. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada; 2015 Mars. 168 p. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/cbsg-nldcb/cbs-ncb/assets/pdf/cbsg-nldcb-fra.pdf>



5. Bienek A, Heisz M, Su M. Surveillance des expositions en laboratoire aux agents pathogènes humains et aux toxines au Canada en 2016. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2017;43(11):259-68. [DOI](#)
6. Pomerleau-Normandin D, Heisz M, Tanguay F. Surveillance des expositions en laboratoire aux agents pathogènes humains et aux toxines au Canada en 2017. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44(11):337-44. [DOI](#)
7. Willemarck N, Van Vaerenbergh B, Descamps E, Brosius B, Dai Do Thi C, Leunda A. Laboratory-acquired infections in Belgium (2007–2012). Brussels: Institut Scientifique de Santé Publique Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2015 Feb (Accédé 2019-05-25).
8. Pike RM. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes, and prevention. *Annu Rev Microbiol* 1979;33(1):41–66. [DOI PubMed](#)
9. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, Guerra MA, Smith TL. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J Clin Microbiol* 2013 Sep;51(9):3055–62. [DOI PubMed](#)
10. Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995 Jul;8(3):389–405. [DOI PubMed](#)
11. Siengsanon-Lamont J, Blacksell SD. A review of laboratory-acquired infections in the Asia-Pacific: understanding risk and the need for improved biosafety for veterinary and zoonotic diseases. *Trop Med Infect Dis* 2018 Mar;3(2):36. [DOI PubMed](#)
12. Baron EJ, Miller JM. Bacterial and fungal infections among diagnostic laboratory workers: evaluating the risks. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Mar;60(3):241–6. [DOI PubMed](#)
13. Coelho AC, García Díez J. Biological risks and laboratory-acquired infections: a reality that cannot be ignored in health biotechnology. *Front Bioeng Biotechnol* 2015 Apr;3(56):56. [DOI PubMed](#)



Annexe

Définitions liées à la Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines (LAPHT)

Terme	Définition
Agent de la sécurité biologique (ASB)	Personne désignée pour superviser les pratiques en matière de biosécurité et de biosûreté dans une installation.
Niveau de confinement (NC)	Exigences minimales liées au confinement physique et aux pratiques opérationnelles visant la manipulation sécuritaire d'agents pathogènes humains et de toxines dans les laboratoires. Il existe quatre niveaux de confinement, qui vont du niveau de base (NC1) au niveau le plus élevé (NC4).
Zone de confinement	Espace physique qui répond aux exigences liées à un niveau de confinement donné. Il peut s'agir d'une salle unique, d'une série de salles situées dans un même endroit ou d'une série de salles adjacentes. La zone de confinement peut comprendre des zones réservées au soutien, y compris des antichambres, équipés de douches, de vestiaires « propres » et de vestiaires « sales », le cas échéant.
Exposition	Contact ou proximité étroite avec des agents pathogènes humains ou des toxines pouvant respectivement causer une infection ou une intoxication. Les voies d'exposition sont l'inhalation, l'ingestion, l'inoculation et l'absorption.
Formulaire de suivi de l'exposition	Document utilisé pour rapporter et consigner des renseignements liés à une exposition accidentelle préalablement déclarée à l'Agence de la santé publique du Canada, ainsi qu'à l'enquête qui y est associée.
Formulaire de notification de l'exposition	Document utilisé pour déclarer une exposition accidentelle à l'Agence de la santé publique du Canada et pour consigner les renseignements préliminaires associés à cette exposition.
Incident	Événement ou situation pouvant causer une blessure, un préjudice, une infection, une intoxication, une maladie ou un dommage. Les incidents peuvent mettre en cause des matières infectieuses, des animaux infectés ou des toxines.
Laboratoire	Espace réservé au sein d'une installation ou l'installation elle-même où des matières biologiques sont manipulées à des fins scientifiques ou médicales.
Intoxication ou infection contractée en laboratoire	Intoxication ou infection résultant de l'exposition à des matières infectieuses, à des animaux infectés ou à des toxines manipulés, ou entreposés dans la zone de confinement.
Permis	Autorisation délivrée par l'Agence de la santé publique du Canada en vertu de l'article 18 de la LAPHT, permettant de mener une ou plusieurs activités réglementées comportant des agents pathogènes humains ou des toxines. Un permis peut s'appliquer à de nombreuses zones de confinement.
Groupe de risque (GR)	Groupe dans lequel les matières biologiques sont classées en fonction de leurs caractéristiques inhérentes, comme la pathogénicité, la virulence, le risque de propagation et l'existence d'un traitement prophylactique ou thérapeutique efficace. Le groupe de risque énonce le risque pour la santé du personnel et du public ainsi que la santé des animaux et des populations animales.
Agents biologiques à cote de sécurité élevée (ABCSE)	Sous-ensemble d'agents pathogènes humains et de toxines qui présentent un risque accru en matière de biosûreté, en raison de la possibilité qu'on les utilise comme arme biologique. Les agents pathogènes humains et les toxines sont décrits comme étant « précisés par le règlement » à l'article 10 du <i>Règlement sur les agents pathogènes humains et les toxines</i> (RAPHT). Les agents biologiques à cote de sécurité élevée comprennent donc tous les agents pathogènes des groupes de risque 3 et 4 figurant sur la <i>Liste des agents pathogènes humains ou animaux et des toxines réglementés à l'exportation</i> , publiée par le Groupe d'Australie et sujette à modifications, à l'exception du virus Duvénage, du virus rabique et de toutes les autres espèces du genre <i>Lyssavirus</i> , du virus de la stomatite vésiculaire, ainsi que du virus de la chorioméningite lymphocytaire. Les agents biologiques à cote de sécurité élevée comprennent aussi toutes les toxines qui se trouvent à la fois à l'annexe 1 de la LAPHT et sur la <i>Liste des agents pathogènes humains ou animaux et des toxines réglementés à l'exportation</i> et qui sont présentes en quantités supérieures aux quantités seuils énoncées au paragraphe 10 (2) du <i>Règlement sur les agents pathogènes humains et les toxines</i> .
D'autres définitions sont disponibles sur consultation de la Norme canadienne sur la biosécurité, deuxième édition (4)	



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

Le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses présente :

Grippe saisonnière : recommandations 2019–2020 du CCNI et de l'AMMI Canada

WEBINAIRE

Le 3 octobre 2019
De midi à 13 h (EST)

Conférenciers

Dr Ian Gemmill and Dr Gerald Evans, Experts en maladies
infectieuses

Les conférenciers présenteront les recommandations de la Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière pour la saison 2019-2020 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ainsi que les conseils aux praticiens quant à l'utilisation des médicaments antiviraux contre la grippe de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada.

Cet événement fournira aux praticiens de soins de santé de première ligne et aux fournisseurs de vaccins de santé publique :

- un aperçu de l'épidémiologie pour les récentes saisons grippales
- les renseignements nécessaires pour soutenir leur exercice au cours de la saison grippale 2019-2020
- l'occasion de poser des questions aux experts en maladies infectieuses

INSCRIVEZ-VOUS À EVENTBRITE :

Grippe saisonnière : 2019 and 2020 NACI and AMMI Canada Recommendations Webinar

Eventbrite : <https://www.eventbrite.ca/e/seasonal-influa-2019-2020-nci-and-ammi-canada-recommendations-tickets-65537433227>

Ce webinaire se tiendra en anglais.
Une transcription en français sera disponible sur le site Web du CCNMI après l'événement.

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada
130, chemin Colonnade
Indice de l'adresse 6503B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
phac.ccdr-rmtc.aspc@canada.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada
Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

On peut aussi consulter cette publication en ligne :
<https://www.canada.ca/rmtc>

Also available in English under the title:
Canada Communicable Disease Report