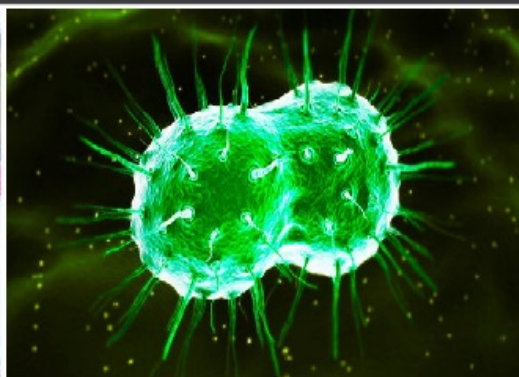


RAPPORT SUR LE SYSTÈME DE SURVEILLANCE ACCRUE DE LA RÉSISTANCE DE LA GONORRHÉE AUX ANTIMICROBIENS (SARGA)

Résultats de 2014 et 2015



PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Report on the Enhanced Surveillance of Antimicrobial-Resistant Gonorrhea (ESAG): Results from 2014 and 2015

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télec. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2019

Date de publication : avril 2019

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP40-206/1-2019F-PDF

ISBN : 978-0-660-30289-8

Pub. : 180944

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	1
PRINCIPAUX MESSAGES.....	2
1.0 INTRODUCTION.....	5
1.1 Objectifs du projet	7
1.2 Éléments livrables du projet	7
2.0 MÉTHODOLOGIE.....	9
2.1 Définitions de cas	9
2.2 Collecte des données.....	9
2.3 Méthodes de laboratoire	10
Tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les isolats	10
Typage génomique des isolats.....	11
2.4 Analyse des données	11
3.0 RÉSULTATS	13
3.1 Caractéristiques des cas.....	13
3.2 Motifs de la consultation.....	14
3.3 Foyers d'infection	15
3.4 Sensibilité aux antimicrobiens.....	16
Céfixime	17
Ceftriaxone	18
Azithromycine.....	19
Ciprofloxacine.....	20
Tétracycline	21
Pénicilline	21
Érythromycine	21
Spectinomycine	21
Multi résistance aux médicaments	21
3.5 Typage génomique	22
3.6 Traitement	26
4.0 DISCUSSION.....	29
4.1 Limites	33
4.2 Conclusion.....	35
RÉFÉRENCES	37
ANNEXE A	40
Critères de résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aux antimicrobiens ^a	40
ANNEXE B	41
Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aux antimicrobiens	41
ANNEXE C	42
Distribution de la résistance aux antimicrobiens selon le sexe ou le comportement sexuel, SARGA, 2014 et 2015.....	42
Distribution de la résistance aux antimicrobiens selon le sexe et le foyer de l'infection	43
ANNEXE D	44
Liste complète des traitements utilisés par catégorie de traitement, SARGA, 2014 et 2015	44

REMERCIEMENTS

L'élaboration et la poursuite du projet de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA) et la publication de ce rapport n'auraient pas été possibles sans la collaboration de l'organisme de santé publique Alberta Health Services, le laboratoire provincial de santé publique de l'Alberta, Aînés et Vie active du Manitoba, le laboratoire provincial Cadham, l'autorité sanitaire de la Nouvelle-Écosse – Zone centrale et le Réseau des laboratoires provinciaux de santé publique de la Nouvelle-Écosse. Les auteurs sont également reconnaissants de la contribution des sites sentinelles dans ces provinces.

Ce rapport a été préparé par le Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections et le Laboratoire national de microbiologie de la Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

PRINCIPAUX MESSAGES

- Actuellement, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), la bactérie qui cause la gonorrhée, est considérée comme une grave menace pour la santé publique, car elle a développé une résistance accrue aux antimicrobiens recommandés pour le traiter.
- L'Agence de la santé publique du Canada a mis en œuvre le programme de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA) afin de mieux cerner les tendances actuelles de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens et d'appuyer l'élaboration de lignes directrices sur le traitement et les interventions de santé publique pour réduire au minimum la propagation de la bactérie *N. gonorrhoeae* résistante aux antimicrobiens au Canada.
- En 2014 et 2015, des données ont été recueillies dans des sites sentinelles de quatre villes : Calgary, Edmonton, Winnipeg et Halifax. Ces sites sentinelles ont été choisis par les autorités sanitaires provinciales ou locales. Il s'agit de cliniques de santé sexuelle ou de dépistage des infections transmissibles sexuellement (ITS) ou de fournisseurs de soins de santé ayant la capacité de recueillir des cultures à des fins d'essais et de fournir des données épidémiologiques et cliniques améliorées. Elles ont recueilli des cultures à des fins d'essais, conformément aux lignes directrices de leur province.
- En 2014, le programme de SARGA a recueilli 534 cultures à partir de 458 cas. En 2015, 786 cultures ont été obtenues à partir de 660 cas. Une proportion presque égale des cas surveillés dans le cadre de SARGA en 2014 (17 %; 76/458) et en 2015 (16 %; 126/660) comportaient de multiples isolats provenant de différents foyers d'infection.
- La majorité des cas au cours des deux années étaient des hommes (84,5 % en 2014 et 81,7 % en 2015) et des personnes âgées de moins de 40 ans (85,6 % en 2014 et 83,8 % en 2015). La majorité des cas (60,3 %) concernaient des hommes gais, bisexuels et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (gbHARSAH^a) en 2014, tandis qu'un peu moins de la moitié des cas (47,7 %) concernait des gbHARSAH en 2015. À chacune de ces années, presque tous les cas concernaient des femmes déclarant avoir eu des partenaires sexuels masculins.

^a gbHARSAH : gais, bisexuels, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

- Dans l'ensemble, une proportion légèrement plus élevée d'isolats résistant à un ou plusieurs antimicrobiens a été déclarée en 2015 (60,0 %) qu'en 2014 (55,2 %).
- La diminution de la sensibilité au céfixime a diminué dans l'ensemble, passant de 3,5 % en 2014 à 0,8 % en 2015. La diminution de la sensibilité à la ceftriaxone est demeurée constante de 2014 (1,5 %) à 2015 (1,8 %); toutefois, parmi les isolats provenant des gbHARSAH, cette proportion est passée de 1,1 % en 2014 à 2,9 % en 2015. La proportion globale de la résistance à l'azithromycine a diminué, passant de 1,5 % en 2014 à 0,5 % en 2015.
- Chez les gbHARSAH, le traitement privilégié à l'échelle nationale de la ceftriaxone et à l'azithromycine a été systématiquement prescrite plus souvent pour traiter les infections pharyngées que pour traiter les infections anogénitales en 2014 (95,6 % contre 81,6 %) et en 2015 (90,8 % contre 87,2 %). Chez les autres adultes, les deux traitements d'association privilégiés ont été presque également prescrits (44 % pour la combinaison ceftriaxone et azithromycine; 42,7 % pour la combinaison céfixime et azithromycine) pour les infections anogénitales en 2014, tandis qu'en 2015, un changement a été noté de l'utilisation de ceftriaxone et azithromycine (9,1 %) à céfixime et azithromycine (81,9 %).
- En ce qui concerne l'identification moléculaire, ST7638 (20,9 %) était la séquence type (ST) la plus prévalent en 2015, tandis que ST5985 (12,6 %) était la ST le plus prévalent en 2014. ST7638 est la principale ST observée chez les femmes et les non gbHARSAH, et les isolats de ce groupe sont sensibles ou présentent une faible résistance à la tétracycline. ST5985, la ST primaire identifiée chez les gbHARSAH et ces isolats sont des bactéries *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la tétracycline (NGRT) qui affichaient une résistance élevée, par médiation plasmidique.
- Des isolats gonococciques présentant une sensibilité réduite aux céphalosporines ont été identifiés chez des populations à risque élevé et des populations à transmission fréquente comme les gbHARSAH. Étant donné que la ceftriaxone et le céfixime (en combinaison avec l'azithromycine) sont les options recommandées pour le traitement de la gonorrhée, la résistance accrue à ces antimicrobiens pourrait déclencher une ère de

gonorrhée non traitable à l'aide de l'un ou l'autre de ces antimicrobiens dans le cadre d'un traitement par combinaison. Il est essentiel d'intensifier la surveillance de la résistance aux antimicrobiens (RAM) et d'étendre la couverture géographique de SARGA partout au Canada pour détecter et surveiller toute résistance accrue à ces antimicrobiens.

1.0 INTRODUCTION

Les taux d'infections transmises sexuellement (ITS) continuent d'augmenter à l'échelle mondiale, y compris au Canada. La gonorrhée est l'ITS résistante aux médicaments la plus fréquemment signalée et la deuxième infection bactérienne transmissible sexuellement en fréquence au Canada, avec plus de 19 000 cas déclarés en 2015⁽¹⁾. On sait depuis longtemps que le micro-organisme responsable, *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), se développe rapidement et efficacement une résistance aux antimicrobiens (RAM) par diverses adaptations évolutives⁽²⁾. En 2012, les augmentations de la sensibilité à la classe d'antibiotiques appelés les céphalosporines observées en laboratoire ont donné lieu à des nouvelles recommandations pour le traitement de la gonorrhée dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*. Depuis, le traitement de première intention recommandé pour la gonorrhée anogénitale non compliquée chez les hommes gais, bisexuels et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (gbHARSAH) et de la gonorrhée pharyngée chez tous les adultes est une thérapie par combinaison de 250 mg de ceftriaxone injectée par voie intramusculaire et de 1 g d'azithromycine ingérée par voie orale⁽³⁾. En 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a qualifiée que la résistance aux médicaments de *N. gonorrhoeae* pourrait la faire évoluer en une « super bactérie »⁽⁴⁾ et que la gonorrhée pourrait devenir non traitable en raison de la résistance à toutes les classes d'antimicrobiens⁽⁵⁾. De plus, en 2013, le directeur des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis l'a décrit comme étant l'une des trois principales menaces les plus graves pour la santé publique aux États-Unis⁽⁶⁾. Des échecs de traitement à double modalité ont également été signalés au Canada⁽⁷⁾. La gestion de la résistance aux antimicrobiens a été définie comme étant une priorité dans le Rapport sur les plans et les priorités de 2017-2018 de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)⁽⁸⁾, le Profil de risque du Ministère, le Plan opérationnel de l'ASPC, ainsi que dans l'étude du Comité permanent de la santé (HESA) sur l'état de la résistance aux antimicrobiens au Canada et les recommandations connexes⁽⁹⁾. Cela a également été mis en évidence dans les rapports du Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (SCSRA)⁽¹⁰⁾ de l'Agence ainsi que dans son *Cadre d'action pancanadien sur les ITSS : réduction des répercussions sur la santé des infections transmissibles sexuellement et par le sang au Canada d'ici 2030*⁽¹¹⁾.

Les tests de résistance aux antimicrobiens sont un élément important de la surveillance des infections gonococciques (IG), car ils permettent 1) d'identifier et de caractériser les isolats résistants en circulation; et 2) de noter les changements dans la proportion des isolats résistants, ce qui est essentiel pour orienter les lignes directrices relatives au traitement clinique. À l'heure actuelle, les laboratoires régionaux des dix provinces ont recours aux cultures pour une proportion du nombre total de tests de dépistage de la gonorrhée réalisés sur leur territoire, mais le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) est la méthode de dépistage recommandée pour le diagnostic dans certaines de ces provinces. L'utilisation de cultures pour les tests de résistance aux antimicrobiens (RAM) est une pratique de laboratoire standard pour tous les isolats de gonorrhée positifs détectés par la mise en culture à l'échelle mondiale, y compris au Canada. Toutefois, comme la majorité des cas d'IG (70 %) ne sont pas consignés, les données sur la RAM ne sont pas disponibles pour ces cas⁽¹²⁾. La plupart des provinces et des territoires disposant de laboratoires provinciaux qui font la mise en culture réalisent aussi des tests de résistance aux antimicrobiens sur toutes les cultures positives. Les isolats résistants ainsi que tous les isolats prélevés dans les provinces et les territoires qui ne réalisent pas de tests de résistance aux antimicrobiens sont envoyés par les laboratoires provinciaux au Laboratoire national de microbiologie (LNM) qui effectue une série normalisée de tests de résistance aux antimicrobiens sur les isolats. Cependant, les provinces et les territoires déterminent les isolats qui doivent être soumis au LNM, et les critères de sélection ne sont pas toujours uniformes, ce qui se traduit par un manque de représentativité. Le LNM procède aussi au typage NG-MAST de *N. gonorrhoeae* pour décrire les souches de gonorrhée en circulation dans l'ensemble du Canada. Les seules données épidémiologiques recueillies sur ces isolats sont le sexe et l'âge du patient, sa province de résidence et le siège anatomique de l'infection.

Bien que la gonorrhée soit une maladie à déclaration obligatoire au Canada depuis 1924, la quantité et la qualité des données recueillies et déclarées à l'ASPC dans le contexte de la surveillance de routine sont limitées. On ne dispose pas de données épidémiologiques exhaustives à l'échelle nationale sur les isolats de gonorrhée résistants, ce qui limite la capacité d'évaluer les facteurs de risque associés à la résistance aux antimicrobiens et d'orienter les recommandations nationales en matière de traitement. De plus, la recherche d'un dénominateur valide pour estimer la prévalence et les profils de résistance aux antimicrobiens au Canada présente des difficultés importantes. L'établissement d'une approche pancanadienne normalisée de la surveillance des gonocoques résistants aux antimicrobiens, combinant des

données épidémiologiques et de laboratoire, assurerait une meilleure représentation à l'échelle du pays et une plus grande confiance dans l'estimation de la proportion d'isolats résistants aux médicaments. Conjugée à la séquence NG-MAST et à l'amélioration de la qualité des données, cette approche permettrait également de détecter les grappes inhabituelles, de faciliter une intervention plus rapide en cas d'éclosion et de concevoir des lignes directrices de traitement fondées sur des données probantes.

En 2013, le Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections (CLMTI), en partenariat avec le LNM et trois provinces (l'Alberta, le Manitoba et la Nouvelle-Écosse), a lancé la phase pilote de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA). L'Alberta, qui recueillait déjà des données sur la résistance aux antimicrobiens de *N. gonorrhoeae* (RAM-IG), a été la première province à prendre part à cette surveillance. Winnipeg et la Régie régionale de la santé Capital de la Nouvelle-Écosse (désormais l'autorité sanitaire de la Nouvelle-Écosse – Zone centrale) ont commencé à recueillir des données en 2014. Les autres provinces et territoires ont exprimé leur intérêt à participer à la SARGA et reconnaissent que la SARGA pourrait être intégrée à leurs activités de surveillance existantes.

1.1 Objectifs du projet

L'objectif global de ce système intégré de surveillance épidémiologique et de surveillance des laboratoires consiste à améliorer la compréhension des niveaux et des tendances actuels de résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens au Canada et à fournir de meilleures preuves afin d'orienter l'élaboration de lignes directrices sur le traitement et les interventions de santé publique pour réduire au minimum la propagation de la bactérie *N. gonorrhoeae* résistante aux antimicrobiens.

1.2 Éléments livrables du projet

Les objectifs de ce système de surveillance sont :

- i. Augmenter le nombre de cultures pour la gonorrhée effectuées aux sites sentinelles participants afin d'améliorer la surveillance de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens;

- ii. Surveiller la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens pour les cas récemment diagnostiqués par culture ainsi que les cas d'échec au traitement potentiel^b;
- iii. Recueillir des données supplémentaires épidémiologiques (caractéristiques démographiques et facteurs de risque) sur les personnes ayant fourni des échantillons aux fins d'une culture pour la gonorrhée, y compris les cas de gonorrhée nouvellement diagnostiquée par culture et les cas d'échec au traitement, afin de déterminer les facteurs de risque pour la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens au sein de cette population;
- iv. Recueillir des données sur les médicaments prescrits pour traiter la gonorrhée; Déterminer les séquences types de *N. gonorrhoeae* résistantes aux antimicrobiens en circulation au moyen de la méthode NG-MAST.

^b En l'absence d'un consensus pancanadien quant à la définition d'un échec au traitement, la définition propose pour un cas d'échec au traitement est l'absence de contact sexuel ET la présence de l'une des conditions suivantes: 1) des diplocoques intracellulaires gram négatifs pendant au moins 72 heures après le traitement; 2) une culture positive pour *N. gonorrhoeae* au moins 72 heures après le traitement; ou 3) un test d'amplification des acides nucléiques (TANN) positif pour *N. gonorrhoeae* au moins 2 à 3 semaines après le traitement⁽⁴⁾.

2.0 MÉTHODOLOGIE

2.1 Définitions de cas

La définition nationale de cas de gonorrhée a été utilisée et comprend une preuve de laboratoire de détection de *Neisseria gonorrhoeae* par culture ou par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)⁽¹³⁾.

Un « cas de SARGA » fait référence à tout patient âgé de 16 ans et plus qui un échantillon ou tous les échantillons prélevés dans les 30 derniers jours correspondent à la définition nationale de cas de gonorrhée. Toutes les cultures positives des sites sentinelles participants ont été incluses dans la SARGA.

La définition pour un cas d'échec au traitement est l'absence de contact sexuel pendant la période suivant le traitement ET la présence de l'une des conditions suivantes: 1) des diplocoques intracellulaires gram négatifs pendant au moins 72 heures après le traitement; 2) une culture positive pour *N. gonorrhoeae* au moins 72 heures après le traitement; ou 3) un TANN positif pour *N. gonorrhoeae* au moins 2 à 3 semaines après le traitement⁽³⁾.

2.2 Collecte des données

Les données ont été recueillies dans les sites sentinelles de quatre villes : Calgary, Edmonton, Winnipeg et Halifax. Les sites sentinelles ont été choisis par les autorités sanitaires provinciales ou locales participantes et regroupaient des cliniques de santé sexuelle, des cliniques de traitement des infections transmissibles sexuellement ou des fournisseurs de soins de santé qui étaient en mesure de recueillir des cultures aux fins d'analyse et de fournir des données épidémiologiques et cliniques améliorées. Les cultures ont été recueillies par les sites sentinelles conformément aux lignes directrices provinciales sur les tests de dépistage de la gonorrhée. Dans la mesure du possible, le nombre de cultures gonococciques a été augmenté afin d'améliorer la surveillance de la gonorrhée résistante aux antimicrobiens.

Les données ont été extraites des formulaires de déclaration de cas détectés par la surveillance accrue ou de routine des cas de gonorrhée admissibles à la SARGA signalés aux responsables de la santé publique par les sites sentinelles participants. Les éléments de données recueillis en tant que renseignements épidémiologiques comprenaient des renseignements sur les

caractéristiques démographiques (p. ex. l'âge, le sexe, le foyer d'infection et la province), les partenaires sexuels, les comportements à risque, les raisons de la consultation et le traitement. Ces données ont ensuite été reliées aux données des analyses de laboratoire du LNM, comme les données sur la sensibilité aux antimicrobiens et le typage génomique, qui sont décrites plus en détail ci-dessous.

Les sites sentinelles ont envoyé des isolats aux laboratoires provinciaux de santé publique pour faire l'objet de tests de sensibilité aux antimicrobiens; ces isolats ont ensuite été acheminés au LNM qui a réalisé le typage génomique et les tests de sensibilité sur un large groupe d'antimicrobiens. Tous les isolats provenant des administrations comptant sur le LNM pour effectuer leurs tests de sensibilité ont été envoyés au LNM aux fins d'analyse. Les données sur les isolats répondant aux critères d'admissibilité ont été soumises au programme de SARGA. Des données épidémiologiques ont également été présentées pour tous les isolats sensibles; cependant, seulement environ la moitié des isolats sensibles ont été envoyés au LNM pour un nouveau test.

Les données épidémiologiques et les données de laboratoire ont été saisies ou téléchargées dans une base de données contenant des filtres sélectionnés par les villes, protégée par un mot de passe et accessible sur le Web, qui est hébergée sur la plateforme du Réseau canadien de renseignements sur la santé publique (RCRSP). Les mesures nécessaires ont été prises pour s'assurer de l'exactitude des liens entre les données épidémiologiques saisies par les sites sentinelles et les résultats de laboratoire saisis par le LNM dans cette base de données. Un numéro d'identification désigné au lieu du nom du patient a été utilisé pour corréler les données.

2.3 Méthodes de laboratoire

Tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les isolats

La concentration minimale inhibitrice (CMI), soit la concentration minimale d'un antibiotique qui inhibe la croissance de l'organisme, a été déterminée pour la ceftriaxone, le céfixime, l'azithromycine, la ciprofloxacine, l'érythromycine, la pénicilline, la tétracycline et la spectinomycine pour ce qui est de tous les isolats de *N. gonorrhoeae* à l'aide de la dilution en gélose ou, pour les isolats sensibles de l'Alberta non envoyés au LNM, à l'aide d'Etest® (Biomérieux, Laval, Québec). Les interprétations étaient fondées sur les valeurs seuils du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽¹⁴⁾ sauf dans les cas suivants : sensibilité

réduite au céfixime (CMI $\geq 0,25$ mg/L)⁽⁴⁾; sensibilité réduite à la ceftriaxone (CMI $\geq 0,125$ mg/L)⁽⁴⁾; résistance à l'azithromycine (CMI $\geq 2,0$ mg/L)⁽¹⁵⁾; la résistance à l'érythromycine (CMI $\geq 2,0$ mg/L)⁽¹⁶⁾ (voir les annexes A et B pour plus de détails).

Typage génomique des isolats

Le typage génomique a été déterminé à l'aide de la méthode NG-MAST (*N. gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing)⁽¹⁷⁾ qui allie l'amplification du gène de la porine (*por*) et du gène de la protéine B liant la transferrine (*tbpB*). Les séquences d'ADN des deux brins ont été modifiées, assemblées et comparées au moyen du logiciel de DNASTar Inc. (Madison, Wisconsin USA, <https://www.dnastar.com>). Les séquences obtenues ont été soumises au site Web NG-MAST (<http://www.ng-mast.net/>) en vue de la détermination des séquences types (ST). Les séquences concaténées des gènes *porB* et *tbpB*, qui avaient été identifiées à l'aide de la méthode NG-MAST, ont été alignées au moyen de ClustalW⁽¹⁸⁾, et un arbre phylogénétique a été construit par la méthode de vraisemblance maximale à l'aide de MEGA 6,06 (<http://www.megasoftware.net>) d'après le modèle Tamura-Nei⁽¹⁹⁾. Les tests à l'aide de la méthode NG-MAST n'ont pas été effectués sur les isolats sensibles dont les cultures n'ont pas été soumises au LNM.

2.4 Analyse des données

Bien que le programme de SARGA ait été lancé en 2013, l'analyse a été limitée aux données de 2014 et 2015 alors que les quatre sites participaient activement au programme. Les fréquences ont été calculées pour les cas associés à des cultures positives. Les cultures négatives (comme celles obtenues à la suite d'une visite de suivi ou d'un test de contrôle post-traitement) ont été exclues.

Aux fins des analyses, une seule culture par cas a été incluse. Lorsque plus d'une culture par cas a été soumise, le choix de la culture retenue aux fins des analyses était fondé sur une hiérarchie des foyers d'infection, la priorité étant accordée aux isolats provenant d'un foyer pharyngé, suivis de ceux prélevés dans un foyer rectal, urétral et cervical. Cette hiérarchie a été établie par un consensus avec les sites du programme SARGA et les intervenants. Cependant, toutes les cultures ont été retenues aux fins des analyses lorsque tous les foyers d'infection étaient mentionnés.

Afin d'améliorer la qualité des données, une variable dérivée du comportement sexuel a été créée pour compléter l'information sur le « sexe des partenaires sexuels » auto déclare. En plus d'inclure les hommes ayant indiqué que leurs partenaires sexuels étaient de sexe masculin ou de sexe féminin, la variable dérivée « gais, bisexuels, hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (gbHARSAH) » comprenait les hommes qui n'avaient pas fourni d'information sur le sexe de leurs partenaires sexuels, mais qui étaient atteints d'une infection rectale. Les « non gbHARSAH » ont été définis comme étant des hommes qui avaient seulement des partenaires de sexe féminin ou des hommes qui n'ont déclaré aucun partenaire sexuel mâle et qui n'étaient pas atteints d'une infection rectale. La définition « hommes au comportement inconnu » s'appliquait aux hommes qui n'ont pas fourni de renseignements sur leurs partenaires sexuels et chez qui aucun isolat rectal n'a été prélevé. Les cas féminins et transgenres ont été regroupés aux fins des tests de sensibilité aux antimicrobiens, puisqu'un seul cas transgenre présentait un foyer infectieux vaginal. Dans la section sur le traitement, les cas sont catégorisés comme gbHARSAH (selon la même définition dérivée de gbHARSAH) et comme « Autres adultes », ce qui correspond aux catégories utilisées dans les Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement⁽³⁾ (les autres adultes comprennent les non gbHARSAH et les femmes, mais excluent les hommes ayant un comportement sexuel inconnu).

La figure 1 montre comment les données de la SARGA ont été classées par catégories pour obtenir le nombre total de cultures (y compris les multiples isolats par cas) et le nombre total de cas.

Tableau 1. Cultures des administrations participantes, SARGA, 2014 et 2015

Province/Territoire	Culture primaire		Cultures en double		Toutes les cultures	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Alberta	420	638	75	124	495	762
Manitoba	25	12	0	2	25	14
Nouvelle-Écosse	13	10	1	0	14	10
Total	458	660	76	126	534	786

3.0 RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques des cas

Il y a eu une forte diminution de la proportion de gbHARSAH par rapport aux non gbHARSAH, le ratio de 2,7:1 en 2014 passant à 2,4 :1 en 2015 (tableau 2).

Tableau 2. Distribution des isolats soumis au programme de SARGA par province, année et sexe ou comportement sexuel

Sexe ou Comportement sexuel	Alberta				Manitoba				Nouvelle-Écosse				Tous			
	2014		2015		2014		2015		2014		2015		2014		2015	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Homme - gbHARSAH	25 4	60, 5	30 5	47, 8	1 2	48, 0	5	41, 7	1 0	76, 9	5	50, 0	27 6	60, 3	31 5	47, 7
Homme - Non gbHARSAH	10 1	24, 0	21 6	33, 9	3	12, 0	5	41, 7	0	0,0	0	0,0	10 4	22, 7	22 1	33, 5
Femme	63	15, 0	11 6	18, 2	6	24, 0	1	8,3	2	15, 4	4	40, 0	71	15, 5	12 1	18, 3
Homme - Inconnu	2	0,5	1	0,2	4	16, 0	1	8,3	1	7,7	1	10, 0	7	1,5	3	0,5
Total	42 0	100	63 8	100	2 5	100	1 2	100	1 3	100	1 0	100	45 8	100	66 0	100

En 2015, 786 cultures réalisées à partir des isolats prélevés chez 660 cas ont été soumises au programme de SARGA. Dans seize pour cent (n=126) de ces cas, plusieurs (deux ou trois) isolats positifs ont été prélevés de différents foyers d'infection. La répartition selon l'âge était très semblable pour les deux années. En 2014 et en 2015, la majorité des cas étaient âgés de moins de 40 ans (85,6 % et 83,8 % respectivement) et avaient un âge moyen de 31,8 ans et de 30,6 ans, respectivement.

À part de la diminution importante dans la proportion de cas de sexe masculin qui étaient des gbHARSAH, les comportements à risque pour les cas soumis au programme de SARGA en 2015 sont demeurés semblables à ceux de 2014, avec 2,6 % rapportant le travail sexuel au cours des 60 derniers jours et 0,6 % indiquant qu'il était probable qu'ils aient contracté l'infection pendant un voyage à l'extérieur de la province (tableau 3)

Tableau 3. Données démographiques et caractéristiques de risqué des cas diagnostiqués de gonorrhée selon la culture dans les sites participants, SARGA, 2014 et 2015

Caractéristiques des cas	2014		2015	
Âge	n	%	n	%
De 16 à 19 ans	40	8,7	47	7,1
De 20 à 29 ans	215	46,9	329	49,8
De 30 à 39 ans	137	29,9	177	26,8
De 40 à 49 ans	38	8,3	64	9,7
De 50 à 59 ans	24	5,2	30	4,5
60 ans et plus	4	0,9	13	2,0
Total	458	100	660	100
Participer au travail du sexe	n	%	n	%
Oui	12	2,6	17	2,6
Non	443	96,7	642	97,3
Refus de répondre	1	0,2	0	0,0
Inconnu	2	0,4	1	0,2
Total	458	100	660	100
Infection contractée en voyage	n	%	n	%
Oui	3	0,7	4	0,6
Non	32	7,0	655	99,2
Refus de répondre	1	0,2	0	0,0
Inconnu	422	92,1	1	0,2
Total	458	100	660	100

3.2 Motifs de la consultation

Parmi les gbHARSAH, la présence de signes/symptômes durant les deux années constituait le principal motif de la première consultation à la clinique au cours les deux années. Toutefois, cette proportion est passée de 45,7 % à 39,3 % de 2014 à 2015, ce qui correspond à une augmentation des consultations attribuables à des contacts du cas (17,4 % à 29,1 %, respectivement). Les gbHARSAH étaient le groupe chez qui le taux de dépistage des ITS était le plus élevé, représentant environ un cinquième des consultations au cours des deux années. Par ailleurs, les hommes non gbHARSAH ont rarement indiqué que le dépistage était le motif de consultation; les signes/symptômes sont demeurés le principal motif de consultation chez les hommes non gbHARSAH aux deux années, représentant environ 80 % des cas. Le principal motif de consultation chez les femmes était le contact du cas, et ce pour chacune des deux années. En 2015, on a observé une augmentation du nombre de consultations des femmes pour le motif des signes/symptômes (26,8 % à 35,0 %) et des contacts du cas (31,0 % à

41,0 %), et on a observé des diminutions correspondantes dans les catégories « inconnu » et « autres » (tableau 4).

Tableau 4. Motifs pour lesquels les cas déclarés ont demandé à recevoir des soins (première consultation) dans les sites participants, SARGA, 2014 et 2015

Motif de la première consultation	2014		2015	
Hommes gbHARSAH	N	%	n	%
Symptômes	126	45,7	123	39,3
Contact du cas	48	17,4	91	29,1
Dépistage d'ITS	52	18,8	73	23,3
Inconnu	19	6,9	13	4,2
Autres*	31	11,2	13	4,2
Total	276	100	313	100
Hommes non gbHARSAH	n	%	n	%
Symptômes	82	78,8	173	78,3
Contact du cas	13	12,5	13	5,9
Dépistage d'ITS	0	0,0	5	2,3
Inconnu	3	2,9	5	2,3
Autres*	6	5,8	25	11,3
Total	104	100	221	100
Femme	n	%	n	%
Symptômes	19	26,8	41	35,0
Contact du cas	22	31,0	48	41,0
Dépistage d'ITS	12	16,9	16	13,7
Inconnu	8	11,3	2	1,7
Autres*	10	14,1	10	8,5
Total	71	100	117	100
Tous**	n	%	n	%
Symptômes	229	50,0	338	51,7
Contact du cas	83	18,1	153	23,4
Dépistage d'ITS	64	14,0	94	14,4
Inconnu	35	7,6	21	3,2
Autres*	47	10,3	48	7,3
Total général***	458	100	654	100

*Les autres comprennent des combinaisons de « signes/symptômes », de « contact du cas » et de « dépistage des ITS ».

**Les chiffres globaux comprennent également des données sur les cas où le sexe et le comportement sexuel n'ont pas été indiqués (2014=7; 2015=3).

***Six cas de suivi ont été exclus du total général de 2015.

3.3 Foyers d'infection

En 2015, 786 isolats ont été obtenus des 660 cas de gonorrhée confirmée par la culture. Des échantillons de sites anatomiques ont été prélevés en fonction des lignes directrices

provinciales en matière de dépistage ou d'exposition. Les isolats prélevés chez les cas féminins provenaient principalement d'un foyer génitale (46,4 %), bien que ce pourcentage ait diminué par rapport à 55,8 % en 2014. La proportion d'infections rectales et pharyngiennes a augmenté chez les femmes. Chez les hommes non gbHARSAH, les infections étaient presque exclusivement génitales, tandis que chez les hommes gbHARSAH, elles étaient réparties à peu près également entre trois foyers : rectum (37,0 %), organes génitaux (32,7 %) et pharynx (30,4 %) (Tableau 5).

Tableau 5. Foyer d'infection* par sexe ou comportement sexuel pour toutes les cultures soumis au programme de SARGA, 2014 et 2015

Sexe ou comportement sexuel	2014		2015	
Hommes gbHARSAH	n	%	n	%
Rectum	124	37,8	145	37,0
Pharynx	92	28,0	119	30,4
Génital	112	34,1	128	32,7
Total	328	100	392	100
Hommes non gbHARSAH	n	%	n	%
Pharynx	2	1,9	3	1,3
Génital	102	98,1	220	98,7
Total	104	100	223	100
Femme	n	%	n	%
Rectum	18	18,9	38	22,6
Pharynx	24	25,3	52	31,0
Génital	53	55,8	78	46,4
Total	95	100	168	100
Tous**	n	%	n	%
Rectum	142	26,6	183	23,3
Pharynx	120	22,5	176	22,4
Génital	272	50,9	427	54,3
Total générale	534	100	786	100

* Les foyers d'infection d'isolats en double sont inclus dans ce tableau.

**Les chiffres globaux comprennent les données sur les cas où le sexe et le comportement sexuel n'ont pas été indiqués (2014=7; 2015=3).

3.4 Sensibilité aux antimicrobiens

Dans l'ensemble, 44,8 % (205/458) des isolats de 2014 et 40 % (264/660) des isolats de 2015 étaient sensibles à tous les antimicrobiens. La proportion d'isolats de 2014 et 2015 qui montraient une sensibilité réduite ou de la résistance à un seul antimicrobien était de 20,7 % (95/458) et de 24,4 % (161/660) respectivement. La proportion d'isolats de 2014 et 2015 qui

montraient une sensibilité réduite ou de la résistance à deux antimicrobiens ou plus était de 34,5 % (158/458) et de 35,6 % (235/660), respectivement. En 2015, la proportion d'isolats présentant une sensibilité réduite ou de la résistance à deux antimicrobiens ou plus variait de 35,1 % à 60 % entre les villes participantes (tableau 6).

Tableau 6. Résistance aux médicaments (R) et sensibilité réduite (SR) à certains antimicrobiens par province

Sensibilité	Alberta		Manitoba		Nouvelle-Écosse		Tous	
	2014 n (%)	2015 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)
Sensibilité à tous les antimicrobiens sélectionnés	192 (45,7)	258 (40,4)	8 (32,0)	4 (33,3)	3 (23,1)	2 (20,0)	205 (44,8)	264 (40,0)
R/SR* à 1 antimicrobien	89 (21,2)	156 (24,5)	3 (12,0)	3 (25,0)	3 (23,1)	2 (20,0)	95 (20,7)	161 (24,4)
R/SR* à 2 antimicrobiens ou plus	139 (33,1)	224 (35,1)	14 (56,0)	5 (41,7)	7 (53,8)	6 (60,0)	158 (34,5)	235 (35,6)
Total	420 (100)	638 (100)	25 (100)	12 (100)	13 (100)	10 (100)	458 (100)	660 (100)

*R/SR: Résistance ou Sensibilité réduite

Céfixime^c

Dans l'ensemble, 3,5 % (16/458) des isolats présentaient une sensibilité réduite au céfixime (CMI 0,25 mg/L) en 2014, passant à 0,8 % (5/660) en 2015 (annexe C). En 2014, 4,8 % (5/104) des isolats d'hommes non gbHARSAH et 7 % (5/71) des isolats provenant de femmes présentaient une sensibilité réduite au céfixime, passant à 0,5 % (1/221) et 0 % (0/121), respectivement, en 2015 (annexe C et figures 1a et 1b). Chez les hommes gbHARSAH, la sensibilité a également diminué, passant de 1,8 % (5/276) en 2014 à 0,6 % (2/315) en 2015, comme le montre le tableau 7.

^c Le céfixime, la ceftriaxone et l'azithromycine font partie des traitements préférés contre la gonorrhée au Canada⁽³⁾.

Figure 1a. Distribution de la sensibilité réduite au céfixime selon le sexe ou le comportement sexuel, SARGA 2014 et 2015

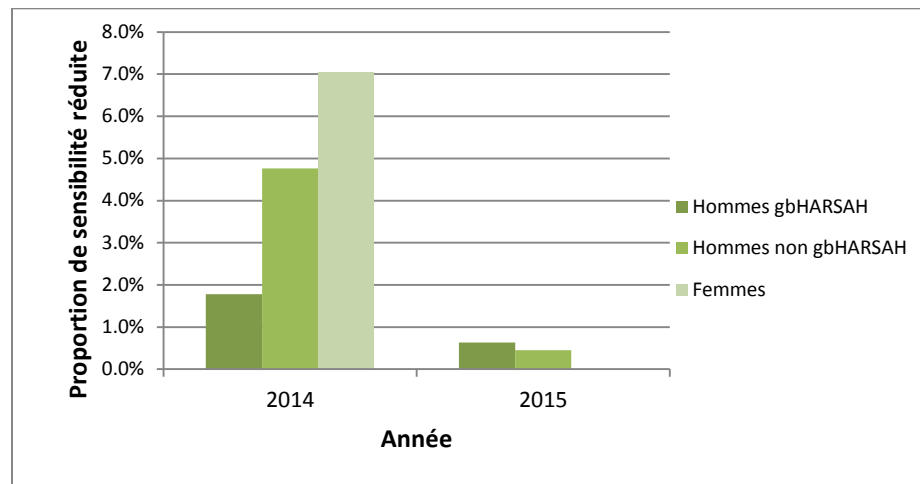
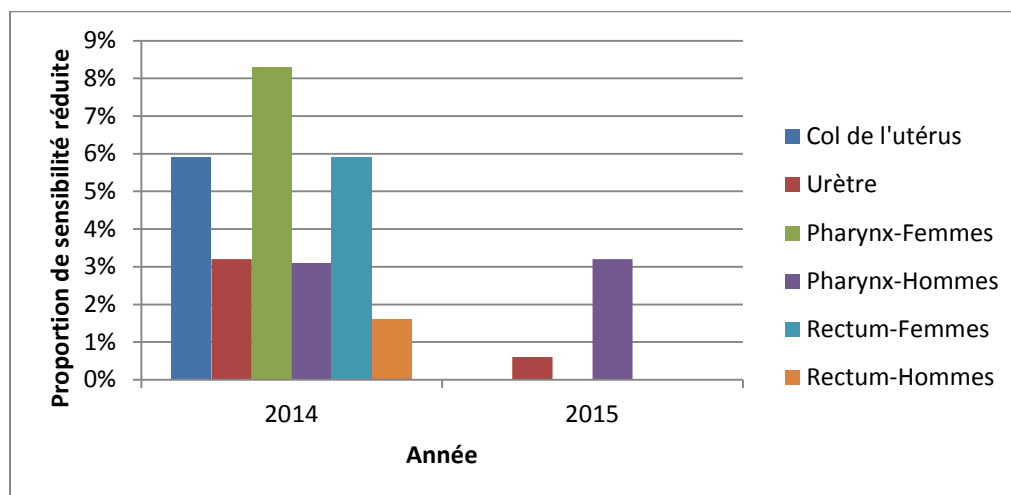


Figure 1b. Distribution de la sensibilité réduite au céfixime selon le sexe et les foyers d'infection, SARGA, 2014 et 2015



^a dénominateurs de 2014 : col de l'utérus =53; urètre=214; pharynx-femmes=24; pharynx-hommes=126; rectum-femmes =18; rectum-hommes =124
dénominateurs de 2015 : col de l'utérus=78; urètre =348; pharynx-femmes =52; pharynx-hommes =148; rectum-femmes =38; rectum-hommes =145

Ceftriaxone^d

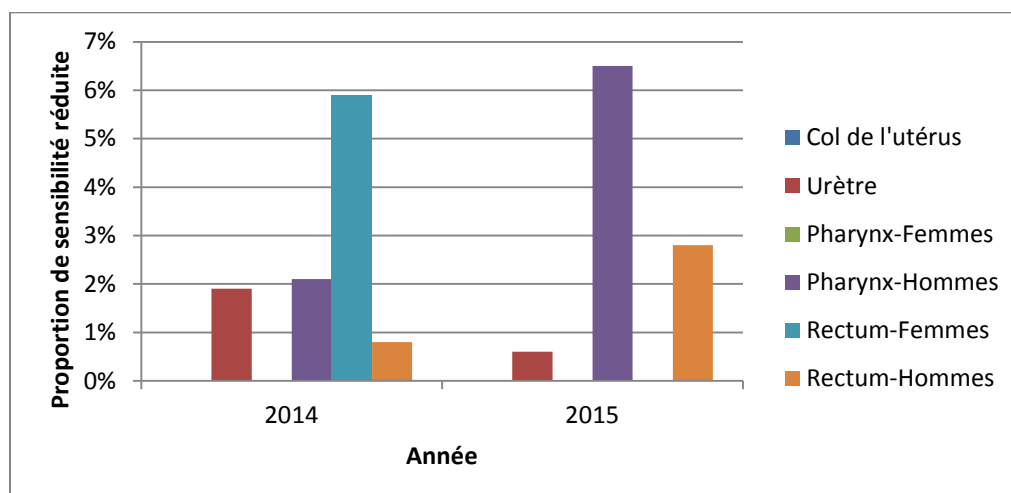
Dans l'ensemble, 1,5 % (7/458) des isolats soumis au programme de SARGA présentaient une sensibilité réduite à la ceftriaxone en 2014; cette proportion a augmenté légèrement pour atteindre 1,8 % (12/660) en 2015. La fréquence de sensibilité réduite à la ceftriaxone dans les isolats prélevés chez des hommes gbHARSAH a augmenté, passant de 1,1 % (3/276) en 2014 à 2,9 % (9/315) en 2015, tandis qu'elle a diminué dans le cas des isolats d'hommes non gbHARSAH (1,9 % à 0,5 %) et des femmes (1,4 % à 0 %) au cours de la même période (annexe C et figures 2a et 2b), comme indiqué dans tableau 7.

^d Le céfixime, la ceftriaxone et l'azithromycine font partie des traitements préférés contre la gonorrhée au Canada⁽³⁾.

Figure 2a. Distribution de la sensibilité réduite à la ceftriaxone selon le sexe ou le comportement sexuel, SARGA, 2014 et 2015



Figure 2b. Distribution de la sensibilité réduite à la ceftriaxone selon le sexe et le foyer d'infection, SARGA, 2014 et 2015



^a dénominateurs de 2014 : col de l'utérus =53; urètre=214; pharynx-femmes=24; pharynx-hommes=126; rectum- femmes =18; rectum-hommes =124
 dénominateurs de 2015 : col de l'utérus=78; urètre =348; pharynx- femmes =52; pharynx-hommes =148; rectum- femmes =38; rectum-hommes =145

Azithromycine^e

En 2014, 1,5 % (7/458) de tous les isolats obtenus à partir des cas soumis au programme de SARGA étaient résistants à l'azithromycine. Cette proportion a diminué à 0,5 % (3/660) en 2015 (annexe C). Tous les isolats résistants à l'azithromycine identifiés provenaient de l'Alberta. La proportion de résistance à l'azithromycine dans les isolats d'hommes gbHARSAH a diminué, passant de 2,2 % (6/276) en 2014 à 0,3 % (1/315) en 2015. Chez les isolats provenant d'hommes non gbHARSAH, la proportion augmenté légèrement, passant de 0 % (0/104) en 2014 à 0,5 % (1/221) en 2015, et la proportion d'isolats provenant de femmes a diminué

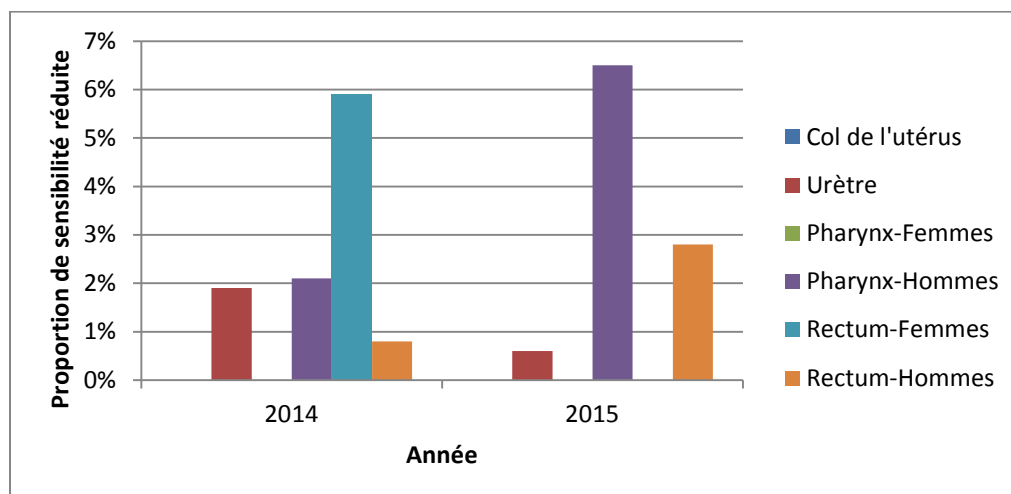
^e Le céfixime, la ceftriaxone et l'azithromycine font partie des traitements préférés contre la gonorrhée au Canada⁽³⁾.

légèrement, passant de 1,4 % (1/71) en 2014 à 0,8 % (1/121) en 2015 (annexe C et figures 3a et 3b), comme indiqué dans tableau 7.

Figure 3a. Distribution de la résistance à l'azithromycine selon le sexe ou le comportement sexuel, SARGA, 2014 et 2015



Figure 3b. Distribution de la résistance à l'azithromycine selon le sexe et le foyer d'infection, SARGA. 2014 et 2015



^a dénominateurs de 2014 : col de l'utérus =53; urètre=214; pharynx-femmes=24; pharynx-hommes=126; rectum- femmes =18; rectum-hommes =124
dénominateurs de 2015 : col de l'utérus=78; urètre =348; pharynx- femmes =52; pharynx-hommes =148; rectum- femmes =38; rectum-hommes =145

Ciprofloxacine

La prévalence de la résistance à la ciprofloxacine était de 27,1 % (124/458) en 2014, et a légèrement augmenté à 30,0 % en 2015 (198/660). Une forte augmentation a été observée dans les isolats obtenus des hommes gbHARSAH (30,4 % à 47,9 %) (annexe C).

Tétracycline

Environ 49,8 % (228/458) des isolats des cas de SARGA étaient résistants à la tétracycline en 2014, et ce pourcentage est passé à 56,2 % (371/660) en 2015. On a observé une forte augmentation de la résistance des isolats chez les hommes non gbHARSAH (27,9 % à 45,2 %) (annexe C).

Pénicilline

Environ 17,2 % (79/458) des isolats des cas de SARGA présentaient une résistance à la pénicilline en 2014, et ce pourcentage a diminué à 14,8 % (98/660) en 2015 (annexe C).

Érythromycine

La résistance à l'érythromycine est demeurée relativement constante de 2014 à 2015, 25,3 % (116/458) des isolats affichant une résistance en 2014 et 26,1 % (172/660) en 2015. Cette augmentation provenait principalement des isolats des cas de gbHARSAH, où une augmentation de 33,7 % à 44,1 % a été observée (annexe C).

Spectinomycine

Aucune résistance à la spectinomycine n'a été détectée dans les isolats soumis en 2014 et 2015.

Multi résistance aux médicaments

En 2014 et 2015, les isolats qui présentaient une sensibilité réduite au céfixime ou à la ceftriaxone étaient également résistants à un ou plusieurs autres antimicrobiens; cependant, aucun de ces isolats n'était résistant à l'azithromycine.

Tableau 7. Sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone et diminution de la résistance à l'azithromycine selon le sexe, le comportement sexuel et la province, SARGA, 2014 et 2015*

Sexe et comportement sexuel	Alberta		Manitoba		Nouvelle-Écosse		Tous	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Céfixime^{SR}	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Hommes gbHARSAH	5 (2,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	2 (0,6)
Hommes non gbHARSAH	5 (5,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,8)	1 (0,5)
Femmes/Transgenres	5 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,0)	0 (0,0)
Hommes inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	1 (14,3)	2 (66,7)
Total	15 (3,6)	3 (0,5)	1 (4,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (10,0)	16 (3,5)	5 (0,8)
Ceftriaxone^{SR}	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Homme gbHARSAH	3 (1,2)	9 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	9 (2,9)
Hommes non gbHARSAH	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	1 (0,5)
Femmes/Transgenres	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Hommes inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	1 (14,3)	2 (66,7)
Total	6 (1,4)	9 (1,4)	1 (4,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (10,0)	7 (1,5)	12 (1,8)
Azithromycine^R	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Hommes gbHARSAH	6 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	1 (0,3)
Hommes non gbHARSAH	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Femmes/Transgenres	1 (1,6)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,8)
Homme inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	7 (1,7)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,5)	3 (0,5)

*voir le tableau 2 pour les dénominateurs

3.5 Typage génomique

Le typage génomique au moyen de la méthode NG-MAST réalisé sur 778 isolats a permis d'identifier 197 séquences types différentes (ST). Les 20 ST les plus fréquentes en 2014 et 2015 sont représentés à la figure 4. En 2014, ST5985 (12,6 %, 42/334) était la ST la plus fréquente, suivie de ST10129 (6,0 %, 20/334) et de ST11299 (5,4 %, 18/334). En 2015, ST7638 (20,9 %, 93/444) était la ST la plus fréquente, suivie de ST11299 (10,4 %, 46/444) et de ST9663 (6,3 %, 28/444). Les trois séquences types les plus fréquentes en 2014 et 2015 combinées étaient ST7638 à 12,9 % (100/778), ST5985 à 9,1 % (71/778) et ST11299 à 8,2 % (64/778). La figure 5 représente la relation génétique entre 36 des ST les plus fréquentes selon la méthode de la probabilité maximale.

- ST7638 (n=100) a été identifié dans sept isolats en 2014 et 93 en 2015.
- ST12588 (n=4), qui diffère de ST7638 par seulement deux paires de base, n'a été identifié qu'en 2015.

- Les isolats de cette grappe étaient soit résistants soit sensibles à la tétracycline, et plus de 85 % (91/104) provenaient de non gbHARSAH, y compris de femmes (figure 5).
- ST5985 (n=71) a été identifié dans 42 isolats de 2014 et 29 isolats de 2015. Tous les isolats de ST5985 présentaient une résistance élevée à médiation plasmidique à la tétracycline *N. gonorrhoeae* (NGRT), et plus de 80 % (60/71) provenaient d'hommes gbHARSAH (figure 5). Tous les isolats de ST5985 soumis au programme de SARGA provenaient de l'Alberta, sauf un qui provenait du Manitoba. ST5985 était la ST la plus répandue au Canada en 2015, en Ontario, en Colombie-Britannique, en Alberta et en Saskatchewan⁽²⁰⁾.
- ST11299 (n=64) a été identifié dans 18 isolats en 2014 et 46 isolats en 2015. ST11299 est répandu partout au Canada et est multi résistant aux antimicrobiens (NGRMC/ciprofloxacine – voir l'annexe B). Trois isolats de ST11299 soumis au programme de SARGA présentaient une sensibilité réduite aux céphalosporines. Plus de 85 % (56/64) de ces isolats provenaient d'hommes gbHARSAH (figure 5).
- ST2318 (n=17) diffère de ST11299 par seulement six paires de base et est également multi résistant (NGRMC/ciprofloxacine). Plus de 50 % (7/13) des isolats contenant cette ST en 2015 présentaient également une sensibilité réduite aux céphalosporines. L'un des isolats provenait de la Nouvelle-Écosse; les autres provenaient de l'Alberta. Tous les isolats de cette ST provenaient d'hommes gbHARSAH (figure 5).
- ST9663 (n=47) a été identifié dans 25 isolats en 2014 et 32 isolats en 2015. Les isolats étaient multi résistants aux antimicrobiens (NGRMC/ciprofloxacine) et 78,7 % (37/47) provenaient d'hommes gbHARSAH (figure 5). Tandis que la plupart des isolats ST9663 aient été identifiés en Alberta, cinq isolats du Manitoba présentaient la même résistance aux antimicrobiens.
- ST10129 (n=23) a été identifié en Alberta; 20 isolats en 2014 et seulement trois en 2015. Ces isolats étaient sensibles ou résistants à l'érythromycine et provenaient tous d'hommes gbHARSAH (figure 5).
- ST2400 (n=20) a été identifié dans huit isolats en 2014 et 12 isolats en 2015. L'un des isolats provenait de la Nouvelle-Écosse; les autres provenaient de l'Alberta. Les isolats étaient multi résistants aux antimicrobiens (NGRMC/ciprofloxacine) et provenaient tous d'hommes gbHARSAH. ST2400 était la deuxième ST la plus répandue au Canada en 2015⁽²⁰⁾ selon les données courantes du LNM (figure 5).
- ST10451 (n=8) a été identifié dans un isolat de 2014 et sept de 2015. Les isolats étaient multi résistants (NGRMC/ciprofloxacine); deux étaient également résistants à

l'azithromycine et un autre présentait une sensibilité réduite aux céphalosporines. Un des sept isolats de ST10451 identifiés en 2015 provenait du Manitoba et présentait une sensibilité réduite à la ceftriaxone; les six autres isolats provenaient de l'Alberta.

ST10451 était la troisième ST la plus souvent observée au Canada en 2015 et elle est étroitement liée au clone identifié à l'échelle internationale, ST1407, qui a été décrit comme une super bactérie résistante aux céphalosporines^(7,21-22) (figure 5).

- Les ST étroitement liées et qui sont groupées autour de ST21 sont toutes à l'intérieur de deux paires de base l'une de l'autre. Les 36 isolats de cette grappe sont tous résistants à la pénicilline, à la tétracycline et à l'érythromycine (NGRMC) et plus de 90 % (33/36) proviennent d'hommes gbHARSAH (figure 5).

Figure 4. Fréquence des séquences types établies au moyen de la méthode NG-MAST dans les isolats de *N. gonorrhoeae*, SARGA, 2014 et 2015

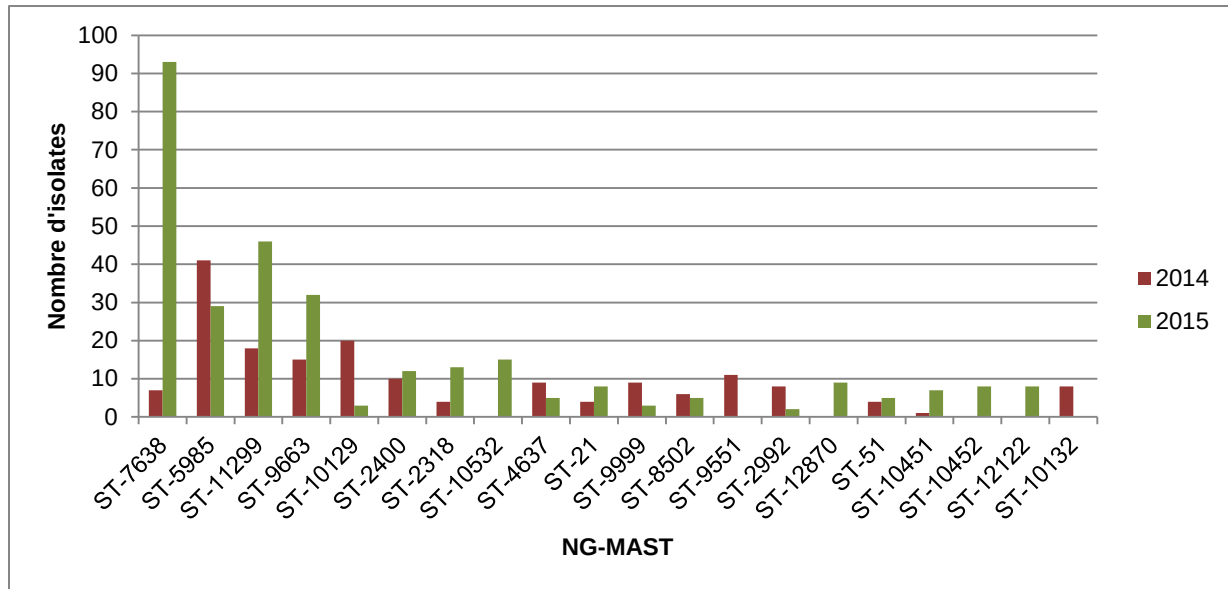
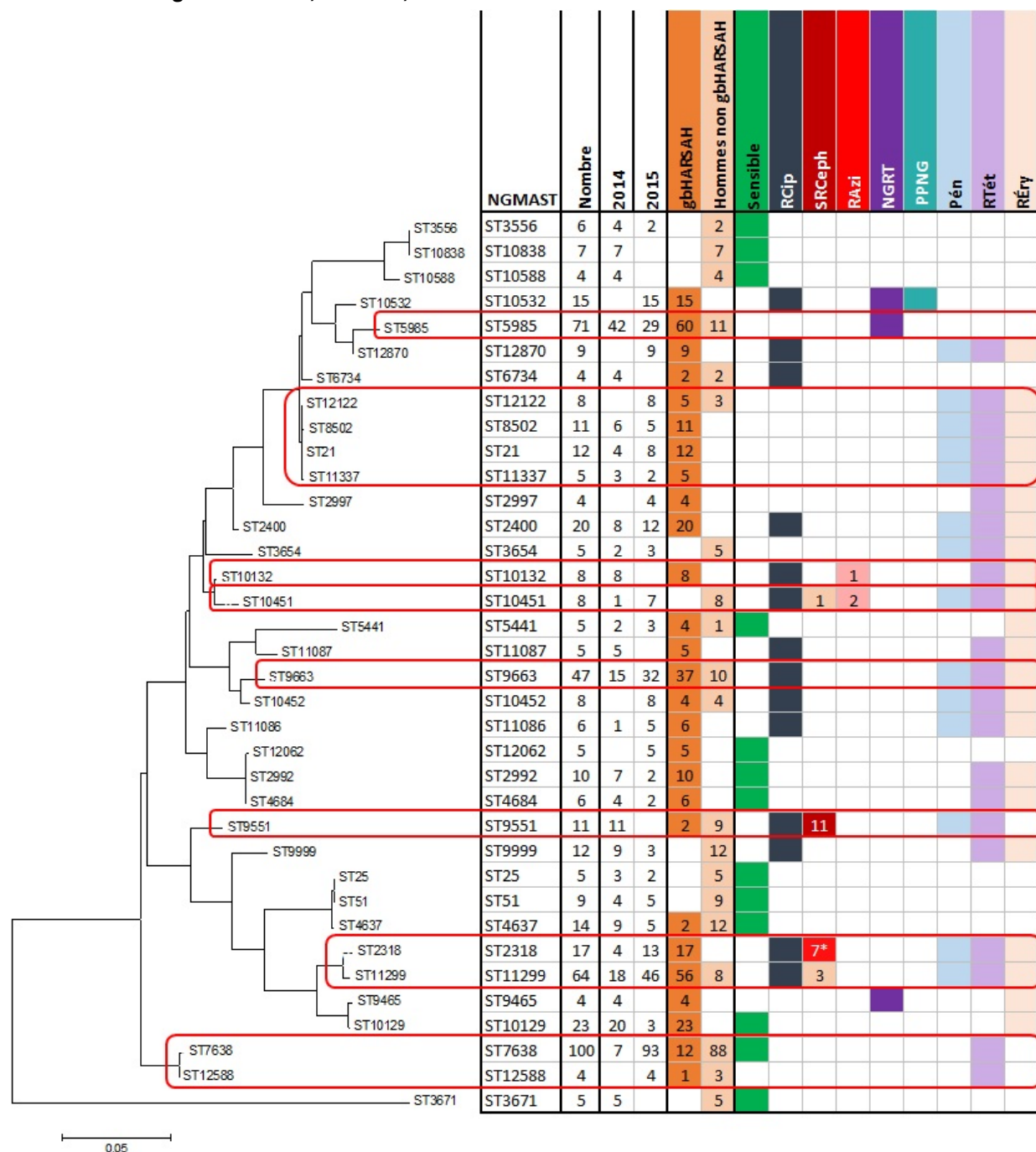


Figure 5. Relation génétique des séquences types prévalentes établies au moyen de la méthode NG-MAST de *N. gonorrhoeae*, SARGA, 2014 et 2015**



*2015 seulement

**Le dendrogramme représente 36 des séquences les plus prévalentes identifiées en 2014 et en 2015 (197 ST au total) et comprend les données de 557 des 1 118 isolats (2014 - 221/458; 2015 - 335/660).

†Les non gbHARSAH incluent les femmes dans cette figure.

3.6 Traitement

Les renseignements sur le traitement étaient disponibles pour 97,6 % (n=447) et 99,1 % (n=654) des patients atteints de gonorrhée en 2014 et 2015, respectivement. L'adhésion aux traitements recommandés dans les Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement⁽³⁾ (tableau 8) était supérieure à 80 % pour tous les groupes de traitement, à l'exception des autres adultes atteints d'infections pharyngées. Dans cette catégorie, 76 % des cas ont reçu un traitement privilégié en 2014; cette proportion est tombée à 20 % en 2015 (figure 6).

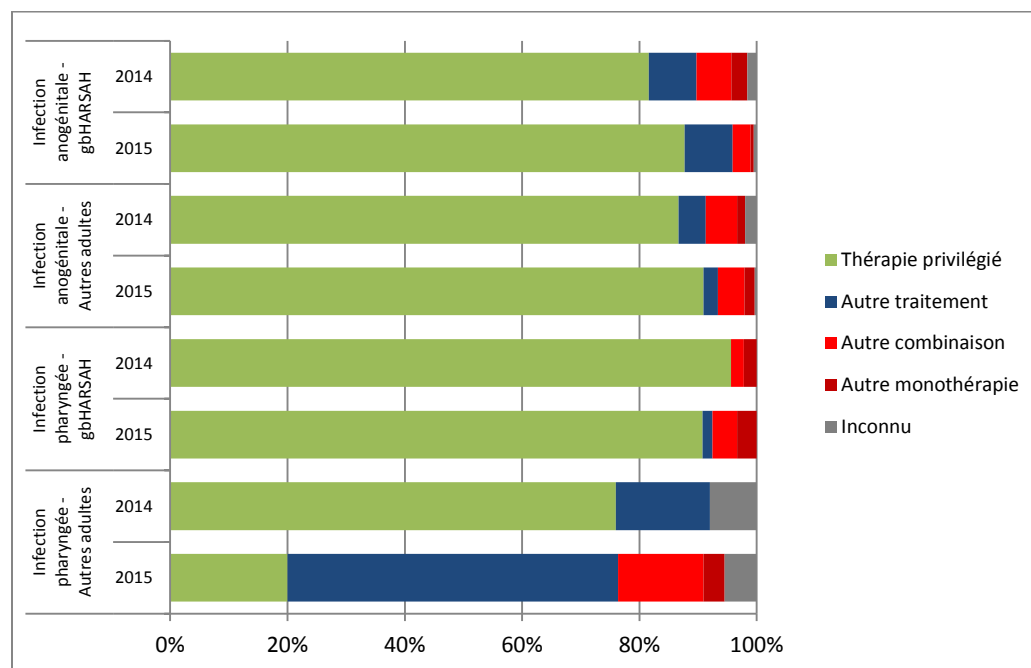
Tableau 8. Lignes directrices canadiennes sur le traitement de *Neisseria gonorrhoeae*^f

Type d'infection	Traitement	gbHARSAH	Autres adultes
Infections anogénitales	Thérapie privilégié	Ceftriaxone à raison de 250 mg + azithromycine à raison de 1 g	Ceftriaxone à raison de 250 mg + azithromycine à raison de 1 g
	Thérapie privilégié	s/o	Céfixime à raison de 800 mg + azithromycine à raison de 1 g
	Autre traitement	Céfixime à raison de 800 mg + azithromycine à raison de 1 g OU Azithromycine à raison de 2 g OU Spectinomycine à raison de 2 g + azithromycine à raison de 1 g	Spectinomycine à raison de 2 g + azithromycine à raison de 1 g OU Azithromycine à raison de 2 g
Infections pharyngées	Thérapie privilégié	Ceftriaxone à raison de 250 mg + azithromycine à raison de 1 g	Ceftriaxone à raison de 250 mg + azithromycine à raison de 1 g
	Autre traitement	Céfixime à raison de 800 mg + azithromycine à raison de 1 g	Céfixime à raison de 800 mg + azithromycine à raison de 1 g OU Azithromycine à raison de 2 g

La majorité des infections anogénitales chez les autres adultes ont été traitées au moyen d'un traitement privilégié en 2014 (86,7 %) et en 2015 (90,9 %). Les deux combinaisons préférées ont été prescrites de la même façon (44,0 % pour le traitement à la ceftriaxone et à l'azithromycine, 42,7 % pour le traitement au céfixime et à l'azithromycine) pour les infections anogénitales chez les autres adultes en 2014 (tableau 9). En 2015, cette tendance a changé et le traitement au céfixime et à l'azithromycine représentait 81,9 % des traitements contre les infections anogénitales chez les autres adultes, tandis que la combinaison avec la ceftriaxone a été utilisée dans seulement 9,1 % des cas. La même tendance a été observée chez d'autres adultes atteints d'infections pharyngées. En 2014, la proportion de cas associés à la combinaison ceftriaxone et céfixime était de 76,0 % et 16,0 %, respectivement. En 2015, elle est passée à 20 % et 50,9 %.

^f Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement – infections gonococciques, révisées en juillet 2013⁽³⁾.

Figure 6. Adhésion aux lignes directrices canadiennes pour le traitement destine aux gbHARSAH et autres adultes*, SARGA, 2014 et 2015



* Les autres adultes comprennent les hommes et les femmes non gbHARSAH. Ils n'incluent pas les hommes ayant un comportement sexuel inconnu.

Tableau 9. Traitements les plus prescrits par catégorie de traitement, SARGA, 2014 et 2015

Type d'infection et Comportement sexuel		Traitement	2014*		2015**	
			n	%	n	%
Anogénitale [†]	gbHARSAH	(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	151	81,6	171	87,2
		(A) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	6	3,2	10	5,1
		(A) Azithromycine 2 g	8	4,3	6	3,1
		(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Doxycycline 100 mg	2	1,1	0	0,0
		Autre	18	9,7	9	4,6
		Total	185	100	196	100
	Autres adultes	(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	66	44,0	26	9,1
		(P) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	64	42,7	235	81,9
		(A) Azithromycine 2 g	6	4,0	7	2,4
		(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	3	2,0	6	2,1
		Autre	11	7,3	13	4,5
		Total	150	100	287	100
Pharyngée	gbHARSAH	(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	87	95,6	108	90,8
		(A) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	0	0,0	2	1,7
		(N) Azithromycine 2 g	1	1,1	3	2,5
		(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg	1	1,1	1	0,8
		Autre	2	2,2	5	4,2
		Total	91	100	119	100
	Autres adultes	(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	19	76,0	11	20,0
		(A) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	4	16,0	28	50,9
		(A) Azithromycine 2 g	0	0,0	3	5,5
		(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	0	0,0	4	7,3
		Autre	2	8,0	9	16,4
		Total	25	100	55	100

(P) - Traitement privilégié dans les Lignes directrices canadiennes sur les infections transmises sexuellement – infections gonococciques, révisées en juillet 2013 (lignes directrices sur le traitement)⁽³⁾.

(A) – Autre traitement dans les lignes directrices sur le traitement.

(N) - Non recommandé dans les lignes directrices sur le traitement.

* En 2014, les cas de sept hommes ayant un comportement sexuel inconnu sont exclus de ce tableau.

** En 2015, les cas de trois hommes ayant un comportement sexuel inconnu sont exclus de ce tableau.

[†] Les infections anogénitales comprennent les infections génitales et rectales.

4.0 DISCUSSION

Il s'agit du deuxième rapport du programme de SARGA qui résume les données sur la sensibilité gonococcique et décrit les répercussions sur la santé publique de la résistance accrue aux céphalosporines et à l'azithromycine.

Grâce au programme de SARGA, les laboratoires partenaires ont soumis un plus grand nombre d'isolats de gonorrhée aux fins d'amélioration des analyses et des données. En 2013, les deux sites participant au programme de SARGA ont fourni 124 cultures. En 2014, ces deux mêmes sites ont soumis 534 cultures et deux nouveaux sites ont commencé à participer. En 2015, 786 cultures ont été obtenues de quatre provinces/territoires. Bien que l'on ne puisse écarter la probabilité que le LNM ait pu analyser ces cultures au moyen de la surveillance de laboratoire de routine, le programme de SARGA permet d'obtenir des données épidémiologiques supplémentaires pour mieux comprendre les traitements, les populations et les facteurs de risque associés aux infections gonococciques.

Plus de 80 % des cas déclarés au programme de SARGA concernaient des hommes. Ce chiffre concorde avec les données historiques qui montrent que, en 2013, 60 % des cas signalés de gonorrhée au Canada concernaient les hommes⁽¹⁾. Cela pourrait laisser entendre que les hommes, particulièrement les gbHARSAH ont été surreprésentés dans la SARGA parce qu'il est plus probable que ceux-ci se voient demander de fournir un échantillon aux fins de culture conformément aux *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*.

En moyenne, les cas féminins de SARGA étaient plus jeunes que leurs homologues masculins, et ce, dans les quatre villes concernées. En 2014, les taux nationaux de cas déclarés de gonorrhée étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes pour les personnes de moins de 20 ans; en revanche, pour les adultes de 20 ans et plus, les taux étaient plus élevés chez les hommes⁽¹⁾. Même si les données de la SARGA semblaient refléter ces tendances, la taille de l'échantillon n'a pas permis d'effectuer des analyses par groupe d'âge et par sexe.

Environ la moitié des cas de SARGA qui avaient fourni des échantillons aux fins de culture ont cherché à obtenir des soins de santé en raison de symptômes, ce qui concorderait avec les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement* qui

recommandent d'obtenir des cultures auprès des gbHARSAH symptomatiques, y compris auprès de la grande majorité de non gbHARSAH. Cependant, chez les gbHARSAH environ un tiers ont déclaré qu'ils avaient consulté un médecin parce qu'ils avaient été en contact avec un cas ou qu'ils souhaitaient se soumettre à un test de dépistage d'ITS. Même si les deux motifs de consultation médicale les plus souvent invoqués par les femmes étaient la présence de symptômes et un contact avec un cas, les motifs variaient selon les sites sentinelles. De plus, compte tenu du faible nombre de cas féminins de SARGA, il a été difficile de déceler une tendance cohérente.

De 2014 à 2015, la proportion des isolats résistants à l'azithromycine des cas soumis au programme de SARGA a diminué, passant de 1,5 % à 0,5 %, influencée par la diminution de la résistance observée dans les isolats obtenus de gbHARSAH et de femmes. On a observé une augmentation minimale de cette proportion dans les isolats obtenus de non gbHARSAH, qui est passée de 0 % en 2014 à 0,5 % en 2015.

La proportion d'isolats présentant une sensibilité réduite à la céfixime dans toutes les villes combinées participant à la programme de SARGA a diminué, passant de 3,5 % en 2014 à 0,8 % en 2015. Cette diminution est plus importante dans les isolats obtenus d'hommes non gbHARSAH (4,8 % en 2014 à 0,5 % en 2015) et de femmes (7,0 % en 2014 à 0 % en 2015) que dans le cas des gbHARSAH (1,8 % en 2014 à 0,6 % en 2015). Conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé pour les cas où la proportion de souches résistantes se situe à un niveau de 5 % ou plus, ou lorsque toute augmentation inattendue de moins de 5 % est observée dans les populations clés (c.-à-d. gbHARSAH ou travailleurs du sexe), le Canada examine et modifie ses lignes directrices nationales pour le traitement et la gestion⁽⁴⁾.

Les données sur le traitement des isolats soumis au programme de SARGA indiquent que l'utilisation du céfixime (800 mg) et de l'azithromycine (1 g) chez les non gbHARSAH (y compris les femmes) est passée de 42,7 % en 2014 à 81,9 % en 2015 dans le cas des infections anogénitales, et de 16,0 % en 2014 à 56,4 % en 2015 dans le cas des infections pharyngées. La faible utilisation du céfixime en 2014 a probablement été causée par une pénurie survenue pendant cette période. Les cliniques participantes en Alberta ont ensuite adopté la ceftriaxone en juin 2014. Cette tendance s'est inversée en janvier 2015, et, par la suite, on a observé une augmentation du nombre de traitements au céfixime dans le cadre de la SARGA. La thérapie à l'aide du céfixime (800 mg) et de l'azithromycine (1 g) chez les gbHARSAH est demeurée faible

pour les infections anogénitales et pharyngiennes. La pénurie de céfixime n'a pas semblé toucher les deux autres provinces/territoires de la même façon.

Bien que la proportion globale de sensibilité réduite à la ceftriaxone dans toutes les provinces/territoires participant à la SARGA ait augmenté légèrement (de 1,5 % à 1,8 %), la proportion d'isolats provenant d'hommes et de femmes qui ne sont pas des gbHARSAH a diminué entre 2014 et 2015. La proportion d'isolats d'hommes gbHARSAH ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone a augmenté, passant de 1,1 % en 2014 à 2,9 % en 2015.

Le traitement privilégié unique pour le traitement des infections anogénitales et pharyngées chez les gbHARSAH (céfixime (250 mg) et azithromycine (1 g)) est demeuré le traitement le prévalent pour ce type de cas. Toutefois, cette combinaison de thérapie pour le traitement des infections chez les non gbHARSAH (y compris les femmes) a diminué, passant de 44 % en 2014 à 9,1 % en 2015 dans le cas des infections anogénitales, et de 76 % en 2014 à 20 % en 2015 dans le cas des infections pharyngées. Dans le cas des infections anogénitales chez les non gbHARSAH, cela ne pose pas problème, car le recours à la deuxième thérapie privilégié, soit la combinaison céfixime (800 mg) et azithromycine (1 g), est passée de 42,7 % en 2014 à 81,9 % en 2015. Il peut toutefois y avoir lieu de s'inquiéter du fait que les infections pharyngées chez les non gbHARSAH (y compris les femmes) ont été traitées au moyen d'une autre thérapie (céfixime 800 mg et azithromycine 1 g) dans la moitié des cas (50,9 %), et que des thérapies de remplacement ont été utilisées plus souvent que les thérapies privilégié (29,2 % comparativement à 20 %, respectivement) en 2015. Cela peut être dû au fait que les infections pharyngées sont souvent asymptomatiques; le clinicien n'ayant obtenu un résultat positif qu'après que le traitement a été prescrit pour l'infection anogénitale.

En 2015, les proportions de la sensibilité réduite au céfixime et à la ceftriaxone et de la résistance à l'azithromycine observées dans les provinces/territoires combinées participant au programme de SARGA différaient des taux déterminés dans le système national de surveillance passive en laboratoire. À l'échelle nationale, la sensibilité réduite à l'heure fixe a été de 1,9 %, comparativement au taux de 0,8 % du SARGA. La sensibilité à la ceftriaxone a diminué de 3,5 % à l'échelle nationale et de seulement 1,8 % dans les provinces/territoires participant au programme de SARGA. De même, la résistance à l'azithromycine était beaucoup plus élevée à l'échelle nationale, soit 4,7 % que ce qui a été observé (0,5 %) dans les provinces/territoires participant à la SARGA, en raison d'une résistance accrue à l'azithromycine des isolats prélevés au Québec et en Ontario⁽²⁰⁾.

Des isolats gonococciques présentant une sensibilité réduite aux céphalosporines ont été identifiés chez des populations à risque élevé et à transmissions fréquentes comme les gbHARSAH. Étant donné que la céftriaxone et le céfixime, en combinaison avec l'azithromycine, sont les options recommandées pour le traitement privilégié de la gonorrhée, la résistance accrue des infections gonococciques à ces antimicrobiens pourrait déclencher une ère de gonorrhée non traitable à l'aide de l'un ou l'autre de ces antimicrobiens en thérapie combinée. Il est essentiel d'intensifier la surveillance de la RAM et d'étendre la couverture géographique de la SARGA aux fins de l'identification et de la surveillance, partout au Canada, de la propagation des infections gonococciques résistantes à ces antimicrobiens.

Le typage génomique (ST) de la gonorrhée est une méthode de typage hautement discriminatoire qui aide à surveiller la propagation de clones résistants aux antimicrobiens et à cerner les modèles de transmission dans les réseaux sexuels. ST11299 et ST9663 étaient tous deux associés à une mut résistance aux antimicrobiens et ST5985 était associé à la résistance à la tétracycline. Ils ont tous été identifiés principalement dans la population de gbHARSAH. Dans l'ensemble, ST7638 était la ST la plus répandue en 2014 et 2015, à 12,9 %. Il s'agissait de loin de la ST la plus répandue en 2015, à 20,9 %; dix fois plus fréquentes qu'en 2014, à 2,1 %. ST7638 est la quatrième ST en importance à l'échelle nationale (5,69 %). Les isolats de ST7638 sont principalement résistants à la tétracycline (faible concentration) et environ 10 % y sont sensibles.

La majorité des cas dans les quatre sites participants se sont vu prescrire le traitement privilégié ou un autre traitement actuellement proposé dans les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*⁽³⁾. Ce degré élevé de cohérence est probablement dû au fait que les médecins des cliniques de traitement des ITS connaissent bien les *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, et il n'est pas forcément représentatif des comportements de prescription des omnipraticiens. Selon une étude récente sur la gestion des antibiotiques contre la gonorrhée en Ontario, au Canada, le taux d'observance au traitement de première intention recommandé a diminué à moins de 30 % à la suite de la publication des recommandations de 2011⁽²³⁾. Après la publication des dernières lignes directrices de l'Ontario en 2013, environ 40 % des patients n'ont pas reçu de traitement de première intention, ce qui les expose à un risque d'échec de traitement et peut favoriser une résistance accrue aux médicaments⁽²³⁾. Les organisations de santé publique devraient envisager des façons d'améliorer l'adoption de nouvelles lignes directrices à mesure que les

recommandations de traitement de la gonorrhée évoluent en fonction des tendances de la résistance aux antimicrobiens. Par conséquent, il devient de plus en plus souhaitable d'élaborer des stratégies actives de diffusion et de mise en œuvre des lignes directrices afin d'accélérer l'adoption par les cliniciens des nouvelles recommandations pour le traitement de la gonorrhée.

Il se peut aussi que les cliniciens de première ligne n'aient pas accès à de la ceftriaxone injectée par voie intramusculaire et qu'ils s'en remettent à l'utilisation du céfixime par voie orale, même dans les cas d'infection pharyngienne. En outre, les infections pharyngées sont souvent asymptomatiques; le clinicien n'ayant obtenu un résultat positif qu'après que le traitement a été prescrit pour l'infection anogénitale. Une autre possibilité est qu'un patient se présente avec des symptômes génito-urinaires et qu'il soit traité de façon empirique à l'aide de céfixime et d'azithromycine, le pharynx étant asymptomatique et le clinicien n'obtenant une confirmation d'un résultat positif qu'après la consultation. Il opte alors pour un test de contrôle post-traitement plutôt que pour un nouveau traitement, étant donné les faibles niveaux de sensibilité au céfixime. Étant donné que les indications posologiques n'étaient pas disponibles dans certains cas, il est possible que le respect des thérapies recommandées ait été encore plus élevé que ce qui a été observé dans les sites sentinelles de programme de SARGA. Un grand nombre d'autres thérapies combinées concernaient des cas où une thérapie privilégiée semblait être fournie sans indication posologique, ou en combinaison avec un autre médicament.

4.1 Limites

Les résultats de l'initiative de SARGA ne sont pas représentatifs de tous les cas de gonorrhée ou des cas de gonorrhée confirmés par culture au Canada. De même, il est possible que les sites sentinelles ne soient pas représentatifs de leur province/territoire. En plus de la représentation géographique limitée, il est possible que les cas au programme de SARGA soient surreprésentés par les gbHARSAH. Étant donné que la majorité des cas de SARGA provenait de l'Alberta, les résultats agrégés doivent être interprétés avec prudence. En outre, certaines données sont difficiles à interpréter compte tenu du petit nombre de cas de SARGA recensés à Winnipeg et à Halifax.

La représentativité relative des gbHARSAH, des non gbHARSAH et des femmes peut varier selon ces sous-populations. Cette variation peut être associée à la proportion de participation par sous-population et au profil des personnes qui ont visité les sites de SARGA. Par exemple, les gbHARSAH participant pourraient représenter tous les cas de gbHARSAH de ces secteurs

de compétence en termes de comportements à risque, tandis que les femmes participantes et les non gbHARSAH pourraient être plus à risque que leurs sous-populations sources.

La proportion de foyers d'infection des différents groupes formés selon le sexe et le comportement à risque peut être biaisée selon les lignes directrices en matière de dépistage de chaque site sentinelle ou compétence provinciale. En raison du faible nombre d'isolats présentant une sensibilité réduite aux céphalosporines et une diminution de la résistance à l'azithromycine, il a été difficile de cerner les augmentations et les diminutions significatives entre 2014 et 2015 ou les différences significatives entre les isolats des différents groupes que sont les foyers d'infection, le sexe et les comportements sexuels.

Les données sur les traitements privilégiés et de remplacement dans les sites sentinelles reflétaient les pratiques de prescription dans les cliniques de dépistage des ITS participantes et ne devraient pas refléter les pratiques de traitement de la gonorrhée dans les cliniques de dépistage des ITS non participantes dans les trois administrations provinciales où la majorité des cas de gonorrhée ont été diagnostiqués en 2014 et en 2015. De plus, les lignes directrices provinciales sur le traitement et la disponibilité des antimicrobiens privilégiés peuvent avoir influencé les thérapies choisies; un client peut avoir reçu d'autres thérapies empiriques fondées sur des risques ou des présentations au cours d'une première consultation, avant de recevoir un diagnostic d'infection gonococcique.

Le taux d'achèvement de certaines variables était faible ou limité à certains sites sentinelles, et il s'agit d'une autre raison pour laquelle ces résultats ne refléteraient pas le contexte canadien général. En outre, certaines variables étaient fondées sur des données auto déclarées qui ne sont peut-être pas exactes et qui pourraient donner lieu à une sous-déclaration ou à une sur déclaration.

Tous les isolats provenant des cas de SARGA ont été prélevés à l'aide d'un écouvillon au cours de la première consultation ou des rappels après un Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) positif à la consultation initiale. Aucun échec de traitement connu n'a été signalé dans l'une ou l'autre des quatre villes participantes pendant la période à l'étude. Toutefois, il se peut que des personnes ne soient pas retournées à la clinique ou consulter un médecin participant pour un test de contrôle post-traitement. Comme aucune information clinique détaillée (p. ex. les allergies, les autres infections ou les contre-indications), n'a été recueillie pour les besoins de la SARGA, il n'a pas été possible de déterminer avec certitude pourquoi le traitement

privilegié ou le traitement de remplacement n'a pas été prescrit. Les tests de contrôle post-traitement et les échecs de traitement peuvent être difficiles à mesurer à l'aide des données de surveillance parce qu'ils reposent sur la capacité de détecter les résultats négatifs.

4.2 Conclusion

L'initiative de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens (SARGA) a surveillé la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antimicrobiens en 2014 et 2015 dans les provinces/territoires participantes et a fourni des renseignements supplémentaires pour compléter la surveillance passive en laboratoire de la gonorrhée résistante aux antimicrobiens. Les données de l'initiative de SARGA pour 2014 et 2015 ont démontré une sensibilité réduite aux antimicrobiens recommandés pour les traitements privilégiés comme la ceftriaxone et au céfixime et une résistance à l'azithromycine. Cela suggère que la sensibilité réduite ou la résistance à ces antimicrobiens pourrait compliquer considérablement le traitement de la gonorrhée à l'avenir.

L'initiative de SARGA fournit des données épidémiologiques et de laboratoire intégrées utiles décrivant les comportements à risque, l'information clinique et les taux de sensibilité aux antimicrobiens des infections gonococciques qui n'auraient pas été disponibles autrement à l'échelle nationale. Ce projet a permis de déterminer qu'il est possible de surveiller la résistance de la gonorrhée dans les sites sentinelles partout au Canada en intégrant la surveillance locale, provinciale et territoriale existante. Toutefois, le nombre de sites capables de recueillir de telles données demeure limité et l'élargissement de la portée de la SARGA à l'échelle nationale demeure une priorité.

Étant donné que le Canada est aux prises avec un nombre croissant de cas de gonorrhée et de l'évolution continue de cette infection, la résistance accrue et croissante aux antimicrobiens, des efforts sont déployés pour recruter d'autres sites pour l'initiative de SARGA afin de permettre la collecte de données plus représentatives qui, à leur tour, seraient plus utiles pour éclairer les lignes directrices sur le traitement, la pratique clinique et les interventions en santé publique. Le programme de SARGA a permis de surveiller la sensibilité aux antimicrobiens gonococciques malgré la diminution du recours à la culture dans la pratique clinique pour le diagnostic de la gonorrhée et les tests de sensibilité aux antimicrobiens. Le rapport récent d'une souche de *N. gonorrhoeae* résistante à la ceftriaxone au Québec, au Canada, constitue une menace potentielle pour la thérapie de combinaison actuellement utilisée pour traiter la gonorrhée au

Canada⁽²⁴⁾. La surveillance continue des modèles de résistance aux antimicrobiens par le biais de la surveillance est d'une importance capitale pour assurer l'efficacité des antimicrobiens recommandés dans le traitement de l'infection gonococcique. La SARGA peut jouer un rôle important dans l'évaluation et la surveillance de l'efficacité des options de traitement de la gonorrhée et dans la réussite des initiatives canadiennes de lutte contre la RAM.

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. Maladies à déclaration obligatoire en direct. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections. Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses. Agence de la santé publique du Canada; 2017.
2. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:555-577.
3. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Section 5 – Prise en charge et traitement d'infections spécifiques. Infections gonococciques, Révisé : juillet 2013. [cité le 22 juillet 2014]. Accès : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes-infections-transmissibles-sexuellement-34.html>.
4. Organisation mondiale de la santé. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. [cité le 12 June 2012]. Accès : <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/>.
5. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3): 587-613.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
7. Allen VG, Mitterni L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, Siebert H, Towns L, Melano RG, Lowe DE. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013; 309: 163-170.
8. Agence de la santé publique du Canada. Plan ministériel 2017-2018 : Agence de la santé. Accès : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/corporate/transparency/corporate-management-reporting/reports-plans-priorities/2017-2018-report-plans-priorities-fra.pdf>.
9. Chambre des communes, Rapport du Comité permanent de la santé (HESA). Étude sur l'état de la résistance aux antimicrobiens au Canada et recommandations connexes 2018. Accès : <https://www.ourcommons.ca/Content/Committee/421/HESA/Reports/RP9815159/hesarp16/hesarp16-f.pdf>.
10. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – Rapport de 2017. Accès : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-2017-report-executive-summary/SCSRA-Rapport-2017-Fr.pdf>.

11. Agence de la santé publique du Canada. Un cadre d'action pancanadien sur les ITSS : réduction des répercussions sur la santé des infections transmissibles sexuellement et par le sang au Canada d'ici 2030. 2018. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/reports-publications/sexually-transmitted-blood-borne-infections-action-framework/infections-transmissibles-sexuellement-sang-cadre-action.pdf>
12. Martin I, Sawatzky P, Liu G, and Mulvey MR. Antimicrobial resistance to *Neisseria gonorrhoeae* in Canada: 2009-2013. Canada Communicable Disease Report February 5, 2015; 41-02: 35-41.
13. Agence de la santé publique du Canada. Définitions nosologiques des maladies transmissibles faisant l'objet d'une surveillance nationale. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) 2009;3552: le 6 juin 2016.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fifth international supplement. CLSI document, approved Standard M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2007. Atlanta, GA. [cited 30 November 2010]. <http://www.cdc.gov/std/gisp2007/gispsurvsupp2007short.pdf>.
16. Ehret JM, Nims LJ, Judson FN. A clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with in vitro resistance to erythromycin and decreased susceptibility to azithromycin. Sex Transm Dis 1996; 23(4): 270-272.
17. Martin IMC, Ison CA, Aanensen DM, et al. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. J Infect Dis 2004; 189: 1497-1505.
18. Larkin MA, Blackshields G, Brown NP, Chenna R, McGettigam PA, McWilliam H, Valentin F, Wallace IM, Wilm A, Lopez R, Thompson JD, Gibson TJ, Higgins DG. Clustal W and Clustal X version 2.0. Bioinformatics 2007; 23(21): 2947-2948.
19. Tamura K, Nei M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. Mol Biol Evol 1993;10:512-526.
20. Agence de la santé publique du Canada. Laboratoire national de microbiologie. 2015. Surveillance nationale de la sensibilité aux antimicrobiens de *Neisseria gonorrhoeae* : Rapport sommaire annuel de 2015.
21. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Mol H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. Eurosurveillance 2010; 15(47) : pii=19721.

22. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Eurosurveillance* 2012; 17(25): pii=20200.
23. Dickson C, Taljaard M, Friedman DS, Metz G, Wong T, Grimshaw JM. The antibiotic management of gonorrhoea in Ontario, Canada following multiple changes in guidelines: An interrupted time-series analysis. *Sex Transm Infect* Published Online First: 26-08-2017. doi:10.1136/sextrans-2017-053224, pp 1-6.
24. Lefebvre B, Martin I, Demczuk W, Deshaies L, Michaud S, Labbé A-C, Beaudoin M-C, Longtin J. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017. *Emerging Infectious Diseases* 2018; 24(2): 381-383.

ANNEXE A

Critères de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens^a

Antibiotique	Plages de concentrations recommandées pour les tests (mg/L)	Norme d'interprétation de la CMI (mg/L) ^a				Source de l'antibiotique
		S ^b	SR ^c	I ^d	R ^e	
Pénicilline	0,032 à 128,0	≤ 0,06	s/o	0,12 à 1,0	≥ 2,0	Sigma
Tétracycline	0,064 à 64,0	≤ 0,25	s/o	0,5 à 1,0	≥ 2,0	Sigma
Érythromycine	0,032 à 32,0	≤ 1,0	s/o	s/o	≥ 2,0	Sigma
Spectinomycine	4,0 à 256,0	≤ 32,0	s/o	64	≥ 128,0	Sigma
Ciprofloxacine	0,001 à 64,0	≤ 0,06	s/o	0,12 à 0,5	≥ 1,0	Bayer Health Care
Ceftriaxone	0,001 à 2,0	s/o	≥ 0,125	s/o	s/o	Sigma
Céfixime	0,002 à 2,0	s/o	≥ 0,25	s/o	s/o	Sigma
Azithromycine	0,016 à 32,0	≤ 1,0	s/o	s/o	≥ 2,0	Pfizer
Ertapénème	0,002 à 2,0	Norme d'interprétation non accessible				Sequoia
Gentamicine	0,5 à 128,0	Norme d'interprétation non accessible				MP Biomedicals

^a Norme d'interprétation de la CMI recommandée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015) sauf pour l'érythromycine (Ehret, 1996), l'azithromycine (Centers for Disease Control and Prevention, 2007) l'ceftriaxone et le céfixime (Organisation mondiale de la santé, 2012).

^b S = Sensible

^c SR = Sensibilité réduite

^d I = Intermédiaire

^e R = Résistant

ANNEXE B

Définitions utilisées pour la caractérisation de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antimicrobiens

Caractérisation	Description	Définition
NGPP	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> producteur de pénicillinase	CMI Pen $\geq$ 2,0 mg/L, positif pour β -lactamase, plasmide β -lactamase (plasmide de 3,05, 3,2 ou 4,5 Md)
NGRT	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét $\geq$ 16,0 mg/L, plasmide de 25,2 Md, positif pour réaction de polymérisations en chaîne de Tét M
NGRMC	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une résistance à médiation chromosomique	CMI Pén MIC $\geq$ 2,0 mg/L, CMI Tét $\geq$ 2,0 mg/L mais $\leq$ 8,0 mg/L, et CMI Éry $\geq$ 2,0 mg/L
NGRMC probable	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> présentant une résistance à médiation chromosomique probable	Une des valeurs de CMI de Pén, Tét, Éry = 1 mg/L, les deux autres $\geq$ 2,0 mg/L
RPén	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la pénicilline	CMI Pén $\geq$ 2,0 mg/L, négatif pour β -lactamase
RTét	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la tétracycline	CMI Tét $\geq$ 2,0 mg/L mais $\leq$ 8,0 mg/L
RÉry	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'érythromycine	CMI Éry $\geq$ 2,0 mg/L
RCip	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la ciprofloxacine	Cip MIC $\geq$ 1.0 mg/L
RAzi	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à l'azithromycine	CMI Az $\geq$ 2,0 mg/L
RSpec	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistant à la spectinomycine	R Spec $\geq$ 128 mg/L
SRCx	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ayant une sensibilité réduite à la ceftriaxone	CMI Cx $\geq$ 0,125 mg/L
SRCe	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ayant une sensibilité réduite au céfixime	CMI Ce $\geq$ 0,25 mg/L

ANNEXE C

Distribution de la résistance aux antimicrobiens selon le sexe ou le comportement sexuel, SARGA, 2014 et 2015

Résistance aux antimicrobiens*	2014		2015	
Homme gbHARSAH	n	(%)	n	(%)
Céfixime ^{SR}	5	1,8	2	0,6
Ceftriaxone ^{SR}	3	1,1	9	2,9
Azithromycine ^R	6	2,2	1	0,3
Ciprofloxacine ^R	84	30,4	151	47,9
Tétracycline ^R	170	61,6	222	70,5
Pénicilline ^R	57	20,7	68	21,6
Érythromycine ^R	93	33,7	139	44,1
Sensibles à tous les antibiotiques testés	94	34,1	75	23,8
Total Homme gbHARSAH	276	100	315	100
Homme non gbHARSAH	n	%	n	%
Céfixime ^{SR}	5	4,8	1	0,5
Ceftriaxone ^{SR}	2	1,9	1	0,5
Azithromycine ^R	0	0,0	1	0,5
Ciprofloxacine ^R	20	19,2	30	13,6
Tétracycline ^R	29	27,9	100	45,2
Pénicilline ^R	10	9,6	21	9,5
Érythromycin ^R	10	9,6	24	10,9
Sensible à tous les antibiotiques testés	66	63,5	117	52,9
Total Homme non gbHARSAH	104	100	221	100
Femme	n	%	n	%
Céfixime ^{SR}	5	7,0	0	0,0
Ceftriaxone ^{SR}	1	1,4	0	0,0
Azithromycine ^R	1	1,4	1	0,8
Ciprofloxacine ^R	17	23,9	15	12,4
Tétracycline ^R	23	32,4	46	38,0
Pénicilline ^R	7	9,9	7	5,8
Érythromycine ^R	9	12,7	7	5,8
Sensible à tous les antibiotiques testés	44	62,0	72	59,5
Total Femme	71	100	121	100
Tous**	n	%	n	%
Céfixime ^{SR}	16	3,5	5	0,8
Ceftriaxone ^{SR}	7	1,5	12	1,8
Azithromycine ^R	7	1,5	3	0,5
Ciprofloxacine ^R	124	27,1	198	30,0
Tétracycline ^R	228	49,8	371	56,2
Pénicilline ^R	79	17,2	98	14,8

Érythromycine ^R	116	25,3	172	26,1
Sensibles à tous les antibiotiques testés	205	44,8	264	40,0
Total générale	458	100	660	100

*SR = Sensibilité réduite; R = Résistance

**Les chiffres globaux comprennent données sur les cas où le sexe et le comportement sexuel d'ont pas été fournis (2014=7; 2015=3).

Distribution de la résistance aux antimicrobiens selon le sexe et le foyer de l'infection

2014 Totaux**		Céfixime ^{SR}		Ceftriaxone ^{SR}		Azithromycine ^R		Pénicilline ^R		Tétracycline ^R		Érythromycine ^R		Ciprofloxacine ^R	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Femmes	93	6	6,5	1	1,1	1	1,1	11	11,8	30	32,3	13	14,0	23	24,7
Col de l'utérus	51	3	5,9	0	0,0	0	0,0	6	11,8	14	27,5	7	13,7	12	23,5
Pharynx	24	2	8,3	0	0,0	1	4,2	3	12,5	9	37,5	4	16,7	7	29,2
Rectum	17	1	5,9	1	5,9	0	0,0	2	11,8	7	41,2	2	11,8	4	23,5
Hommes	439	12	2,7	7	1,6	7	1,6	79	18,0	238	54,2	119	27,1	119	27,1
Pharynx	96	3	3,1	2	2,1	3	3,1	22	22,9	68	70,8	32	33,3	34	35,4
Rectum	124	2	1,6	1	0,8	1	0,8	24	19,4	81	65,3	39	31,5	33	26,6
Urètre	216	7	3,2	4	1,9	3	1,4	33	15,3	89	41,2	48	22,2	52	24,1

*SR = Sensibilité réduite; R = Résistance

** comprend les doubles

2015 Totaux**		Céfixime ^{SR}		Ceftriaxone ^{SR}		Azithromycine ^R		Pénicilline ^R		Tétracycline ^R		Érythromycine ^R		Ciprofloxacine ^R	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Femmes	168	0	0,0	0	0,0	1	0,6	8	4,8	70	41,7	13	7,7	22	13,1
Col de l'utérus	77	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,2	29	37,7	5	6,5	8	10,4
Pharynx	52	0	0,0	0	0,0	1	1,9	3	5,8	28	53,8	6	11,5	10	19,2
Rectum	38	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	13	34,2	2	5,3	4	10,5
Hommes	618	6	1,0	14	2,3	2	0,3	107	17,3	383	62,0	192	31,1	218	35,3
Pharynx	124	4	3,2	8	6,5	0	0,0	24	19,4	84	67,7	54	43,5	59	47,6
Rectum	145	0	0,0	4	2,8	0	0,0	37	25,5	106	73,1	66	45,5	70	48,3
Urètre	349	2	0,6	2	0,6	2	0,6	46	13,2	193	55,3	72	20,6	89	25,5

*SR = Sensibilité réduite; R = Résistance

** comprend les doubles

ANNEXE D

Liste complète des traitements utilisés par catégorie de traitement, SARGA, 2014 et 2015

Infection anogénitale - gbHARSAH	2014	2015
(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	151	171
(A) Céfixime 800 mg, Azithromycin 1 g	6	10
(A) Azithromycin 2 g	8	6
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 1 g, Doxycycline 100mg	2	0
(N) Céfixime/Azithromycine*	3	0
(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	1	1
(N) Azithromycine 1 g	1	1
(N) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g, Bicilline 2,4 million unités	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 1 g, Ciprofloxacine 500 mg	0	1
(N) Spectinomycine 2 g (par l'entremise du PAS)	1	0
(N) Ciprofloxacine 500 mg	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 2 g, Bicilline	0	1
(A) Spectinomycine 2 g (par l'entremise du PAS), Azithromycine 1 g	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 1 g, Doxycycline 100 mg bid x 14d	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 1 g, Benzathine pénicilline	1	0
(N) Céfixime 800 mg	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Bicilline	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg	1	0
(N) Azithromycine 1 g, Ceftriaxone 500 mg	1	0
(N) Ceftriaxone	1	0
(N) Céfixime 400 mg, Azithromycine 1 g	0	1
(N) Ceftriaxone 125 mg, Azithromycine 1 g	0	1
Inconnu	3	1
Infection anogénitale – Autres adultes	2014	2015
(P) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	64	235
(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	66	26
(A) Azithromycine 2 g	6	7
(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	3	6
(N) Azithromycine 1 g	1	2
(N) Céfixime 800 mg	0	2
(N) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g, Azithromycine 2 g	1	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg	2	0
(N) Céfixime 400 mg, Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	0	1
(N) Céfixime 400 mg, Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	1	0

(A) Spectinomycine 2 g (par l'entremise du PAS), Azithromycine 1 g	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg	1	0
(N) Céfixime 400 mg, Azithromycine 1 g	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Ciprofloxacin 500 mg, Dox 14 days	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	0	1
(N) Doxycycline 100 mg	0	1
(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	0	1
Inconnu	3	1
Infection pharyngée – gbHARSAH	2014	2015
(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycin 1 g	87	108
(N) Azithromycine 2 g	1	3
(A) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	0	2
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg	1	1
(N) Azithromycine 1 g, Spectinomycine 2 g (par l'entremise du PAS)	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Benzathine pénicilline	1	0
(N) Ceftriaxone 250 mg, Bicilline	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	0	1
(N) Ciprofloxacin 500 mg	0	1
(N) Doxycycline 100 mg, Ciprofloxacin 500 mg, Dox 14 jours	0	1
Infection pharyngée – Autres adultes	2014	2015
(A) Céfixime 800 mg, Azithromycine 1 g	4	28
(P) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	19	11
(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g	0	4
(A) Azithromycine 2 g	0	3
(N) Azithromycine 1 g	0	1
(N) Céfixime 800 mg	0	1
(N) Céfixime 800 mg, Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Doxycycline 100 mg	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Azithromycine 1 g, Azithromycine 2 g	0	1
(N) Ceftriaxone 250 mg, Doxycycline 100 mg, Dox 14 jours	0	1
(N) Spectinomycine 2 g (par l'entremise du PAS), Ciprofloxacin 500 mg	0	1
Inconnu	2	3