Quand les antibiotiques échouent

Le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada

CCA | CAC

ÉVALUER LES **PREUVES**
ÉCLAIRER LES **DÉCISIONS**

QUAND LES ANTIBIOTIQUES ÉCHOUENT

Le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada

LE CONSEIL DES ACADÉMIES CANADIENNES
180, rue Elgin, bureau 1401, Ottawa (Ontario) Canada K2P 2K3

Avis : Le projet sur lequel porte ce rapport a été entrepris avec l'approbation du conseil d'administration du Conseil des académies canadiennes (CAC). Les membres du conseil d'administration sont issus de la Société royale du Canada (SRC), de l'Académie canadienne du génie (ACG) et de l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS), ainsi que du grand public. Les membres du comité d'experts responsables du rapport ont été choisis par le CAC en raison de leurs compétences spécifiques et dans le but d'obtenir un éventail équilibré de points de vue.

Ce rapport a été préparé pour le Gouvernement du Canada en réponse à une demande soumise par la Ministre des Sciences. Les opinions, constatations et conclusions présentées dans cette publication sont celles des auteurs, à savoir le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada, et ne reflètent pas nécessairement les points de vue des organisations où ils travaillent, ou auxquelles ils sont affiliés, ou de l'organisme commanditaire, l'Agence de la santé publique du Canada.

Bibliothèque et Archives Canada
ISBN: 978-1-926522-77-7 (livre électronique) 978-1-926522-76-0 (livre)

Le rapport peut être cité comme suit :
Conseil des académies canadiennes, 2019. *Quand les antibiotiques échouent.* Ottawa (ON): Comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada, Conseil des académies canadiennes.

Avis de non-responsabilité : Au meilleur de la connaissance du CAC, les données et les informations tirées d'Internet qui figurent dans le présent rapport étaient exactes à la date de publication du rapport. En raison de la nature dynamique d'Internet, des ressources gratuites et accessibles au public peuvent subséquemment faire l'objet de restrictions ou de frais d'accès, et l'emplacement des éléments d'information peut changer lorsque les menus et les pages Web sont modifiés.

© 2019 Conseil des académies canadiennes

Imprimé à Ottawa, Canada

CCA | CAC

Canada Ce projet a été rendu possible grâce au soutien du gouvernement du Canada

Le Conseil des académies canadiennes

Le Conseil des académies canadiennes (CAC) est un organisme indépendant à but non lucratif qui soutient des évaluations spécialisées indépendantes, étayées scientifiquement et faisant autorité, qui alimentent l'élaboration de politiques publiques au Canada. Dirigé par un conseil d'administration et conseillé par un comité consultatif scientifique, le CAC a pour champ d'action la *science* au sens large, ce qui englobe les sciences naturelles, les sciences humaines et sociales, les sciences de la santé, le génie et les lettres. Les évaluations du CAC sont effectuées par des comités pluridisciplinaires indépendants d'experts provenant du Canada et de l'étranger. Ces évaluations visent à cerner des problèmes nouveaux, des lacunes de nos connaissances, les atouts du Canada, ainsi que les tendances et les pratiques internationales. Ces études fournissent aux décideurs gouvernementaux, aux universitaires et aux parties prenantes l'information de grande qualité dont ils ont besoin pour élaborer des politiques publiques éclairées et innovatrices.

Tous les rapports d'évaluation du CAC sont soumis à un examen formel. Ils sont publiés et mis à la disposition du public sans frais. Des fondations, des organisations non gouvernementales, le secteur privé et tout palier de gouvernement peuvent soumettre au CAC des questions susceptibles de faire l'objet d'une évaluation. Le CAC bénéficie aussi du soutien de ses trois académies fondatrices :

La Société royale du Canada (SRC)
Fondée en 1882, la SRC comprend des académies des arts, des lettres et des sciences, ainsi que le tout premier organisme canadien de reconnaissance multidisciplinaire destiné à la nouvelle génération d'intellectuels canadiens, le Collège de nouveaux chercheurs et créateurs en art et en science. La SRC a pour mission de reconnaître l'excellence dans le savoir, la recherche et les arts, de conseiller les gouvernements et les organismes ainsi que de promouvoir une culture du savoir et de l'innovation au Canada et en partenariat avec d'autres académies nationales dans le monde.

L'Académie canadienne du génie (ACG)
L'ACG est l'organisme national par l'entremise duquel les ingénieurs les plus chevronnés et expérimentés du Canada offrent au pays des conseils stratégiques sur des enjeux d'importance primordiale. Fondée en 1987, l'ACG est un organisme indépendant, autonome et à but non lucratif. Les Fellows de l'ACG sont nommés et élus par leurs pairs en reconnaissance de leurs réalisations exceptionnelles et de leurs longs états de service au sein de la profession d'ingénieur. Les Fellows de l'ACG s'engagent à faire en sorte que les connaissances expertes en génie du Canada soient appliquées pour le plus grand bien de tous les Canadiens.

L'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS)

L'ACSS souligne l'excellence en sciences de la santé en nommant des membres reconnus pour leurs réalisations exceptionnelles en sciences de la santé au Canada et pour leur volonté de servir le public canadien. L'Académie produit des évaluations pertinentes, étayées et impartiales et recommande des solutions stratégiques et pratiques au regard de questions touchant la santé des Canadiens. Fondée en 2004, l'ACSS nomme de nouveaux membres chaque année. L'organisme est dirigé par un conseil des gouverneurs, dont les membres sont bénévoles, et un conseil de direction.

www.rapports-cac.ca
@cca_reports

Le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Guidé par son comité consultatif scientifique, son conseil d'administration et des académies, le CAC a constitué le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada pour entreprendre ce projet. Chacun de ces spécialistes a été choisi pour son expertise, son expérience et son leadership éprouvé dans des domaines pertinents pour ce projet.

B. Brett Finlay, Ph. D., O.C., O.B.C., MSRC, MACSS (président), professeur distingué titulaire de la chaire Peter Wall, Michael Smith Laboratories aux Départements de Microbiology et d'Immunologie, et Biochimie et Biologie moléculaire, Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.)

John Conly, M.D., C.M., MACSS, professeur et codirecteur, Snyder Institute for Chronic Diseases, Université de Calgary (Calgary, Alb.)

Peter C. Coyte, Ph. D., professeur, Université de Toronto (Toronto, Ont.)

Jo-Anne R. Dillon, Ph. D., MSRC, MACSS, professeure distinguée, Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie, et chercheuse scientifique, Organisation sur les vaccins et les maladies infectieuses — International Vaccine Centre, Université de la Saskatchewan (Saskatoon, Sask.)

Greg Douglas, D.M.V., ancien vétérinaire en chef de l'Ontario, Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario (Guelph, Ont.)

Ellen Goddard, Ph. D., professeure et titulaire de la chaire d'études coopératives en mise en marché et commerce agricoles, Faculté des sciences de l'agriculture, de la vie et de l'environnement, Université de l'Alberta (Edmonton, Alb.)

Louisa Greco, partenaire, McKinsey & Company (Toronto, Ont.)

Lindsay E. Nicolle, M.D., MACSS, professeure émérite, Faculté Rady des sciences de la santé, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

David Patrick, M.D., directeur général par intérim, British Columbia Centre for Disease Control; professeur, Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.)

John F. Prescott, VetMB, Ph. D., MACSS, professeur émérite, Département de pathobiolgie, Université de Guelph (Guelph, Ont.)

Amélie Quesnel-Vallée, Ph. D., titulaire de la Chaire de recherche du Canada en politiques et inégalités sociales de santé, Université McGill (Montréal, Qc)

Richard Smith, Ph. D., pro-vice-recteur adjoint et professeur d'économie de la santé, Faculté de médecine de l'Université d'Exeter (Exeter, Royaume-Uni)

Gerry Wright, Ph. D., MSRC, directeur, Institut Michael G. DeGroote pour la recherche sur les maladies infectieuses, Université McMaster (Hamilton, Ont.)

Message du président

La capacité des microbes à résister aux antimicrobiens (la résistance aux antimicrobiens, RAM) est une grave menace pour des millions de personnes et pourrait entraîner un nombre innombrable de décès dans le monde au cours des prochaines décennies. L'utilisation des antimicrobiens entraîne une hausse de la résistance (la résistance aux antimicrobiens de première ligne au Canada est aujourd'hui de 26 % et pourrait grandement augmenter). Les organismes résistants constituent une grosse complication pour le système de santé, ainsi que pour l'agriculture et d'autres secteurs comme le tourisme. Un des problèmes est que la RAM ne respecte pas les frontières — l'utilisation des antimicrobiens dans un pays aujourd'hui conduit à la RAM dans d'autres pays demain. L'augmentation de la RAM devrait causer des perturbations notables dans la société, bien que l'étendue de ces perturbations soit difficile à déterminer.

Si aucune mesure n'est prise pour lutter contre l'accroissement de la RAM, le Canada aura considérablement changé dans quelques décennies. L'économie se contractera, le système de santé sera moins soutenable et les inégalités sociales seront encore plus grandes. Il est clair que la RAM doit non seulement être vue comme un problème scientifique et de soins de santé, mais également comme une menace économique et à la sécurité. Il s'agit d'un problème insidieux, qui s'infiltre de plus en plus dans tous les aspects de la société.

Au Canada, peu d'études ont cherché à mesurer et à prévoir les futures incidences économiques et sociales de la résistance. Ce rapport vise à combler cette lacune et fournit d'importantes données prouvant que la RAM a non seulement des coûts humains immenses, mais aussi des coûts économiques réels et tangibles pour le pays. Les membres du comité d'experts possèdent une expertise diversifiée et sont à l'avant-garde des maladies infectieuses, de la prestation des soins de santé, de l'agriculture, de la recherche de l'innovation et de la modélisation économique. Leur sagesse collective a été immensément utile pour l'étude de ce vaste et grave problème pour notre société. J'aimerais exprimer ma sincère gratitude à tous les membres du comité pour leur incroyable travail acharné et systématique et pour leur extraordinaire dévouement au projet. Leur sagesse, leurs conseils, leurs questionnements, leurs remises en cause et leurs discussions conviviales, mais constructives, ont été extrêmement précieuses.

Au nom du comité d'experts, j'aimerais remercier les examinateurs pour leurs critiques judicieuses qui ont permis d'améliorer ce rapport. J'aimerais également exprimer mes sincères remerciements aux membres du personnel du Conseil des académies canadiennes pour leur travail acharné, pour les efforts qu'ils ont déployés pour aider à rédiger et modifier le rapport et leur bonne humeur pendant le processus, qui ont rendu les réunions et les discussions à la fois constructives et agréables. Nous sommes persuadés que ce rapport aidera à définir les incidences sociales économiques potentielles de la RAM au Canada et qu'il pourra guider les futures décisions et politiques de lutte contre cette grave menace pour notre société.

B. Brett Finlay, Ph. D., O.C., O.B.C., MSRC, MACSS, président
Comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles
de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Message du président-directeur général du CAC

La résistance aux antimicrobiens (RAM) est aujourd'hui reconnue comme une menace mondiale qui, si on ne s'y attaque pas, aura un effet dévastateur sur la santé et le bien-être de la planète, lequel sera difficile à inverser.

C'est un exemple de la « tragédie des biens communs » : les avantages mêmes que la disponibilité et l'utilisation des antimicrobiens procurent à la population peuvent mener à leur surutilisation, à la réduction de leur efficacité, voire à la réduction de ces avantages. Les répercussions de la RAM ne se limiteront pas aux effets immédiats sur la santé humaine et animale — des effets plus vastes sont également anticipés.

Consciente de cela, la ministre des Sciences a demandé au Conseil des académies canadiennes (CAC) d'effectuer une évaluation au nom de l'Agence de la santé publique du Canada afin de mieux comprendre les incidences socioéconomiques de la RAM au pays. Cette demande tient compte de l'impact potentiel de la RAM sur l'ensemble du Canada et l'étendue des types de décisions politiques pouvant être requis pour régler ce problème.

Le CAC a réuni un comité multidisciplinaire de 13 experts en biologie, microbiologie, épidémiologie, maladies infectieuses, médecine vétérinaire, santé publique, médecine, sociologie, économie, politiques publiques et pratiques sectorielles. Le rapport final, *Quand les antibiotiques échouent*, présente une analyse innovante qui quantifie les incidences économiques actuelles et futures de la RAM, tout en étudiant les incidences sociales d'un futur où les antimicrobiens seraient limités.

Ce rapport présente des estimations économiques alarmantes et fournit des données probantes étayant la prise de décision sur cette question. Il ne pouvait pas arriver un moment plus opportun, puisque l'Agence de la santé publique du Canada prévoit publier un plan d'action contre la RAM en 2020.

J'aimerais remercier B. Brett Finlay et ses collègues membres du comité d'experts pour le temps et l'expertise qu'ils ont offerts pour la production de ce rapport. Merci également au conseil d'administration et au comité scientifique consultatif du CAC ainsi qu'à ses trois académies fondatrices — la Société royale du Canada, l'Académie canadienne du génie et l'Académie canadienne des sciences de la santé — pour les conseils et les commentaires qu'elles ont formulés. Enfin, j'aimerais remercier tout particulièrement nos collègues de l'Académie canadienne des sciences de la santé, qui ont mis sur pied en 2017 un forum influent sur la RAM regroupant certains des plus grands experts mondiaux, lequel a founi un encadrement et un apport précieux sur le sujet.

Eric M. Meslin, Ph. D., MACSS
Président-directeur général

Remerciements

Le comité d'experts et le personnel du CAC aimeraient exprimer leur gratitude à Marco Hafner, Jirka Taylor et Erez Yerushalmi pour le travail exceptionnel qu'ils ont effectué dans la conception et l'exécution du modèle d'équilibre général de calcul du comité. Leurs idées, leur souplesse et leur bonne humeur tout au long de l'évaluation ont été énormément appréciées. Le comité d'experts et le personnel du CAC aimeraient également remercier Jenine Leal pour les intéressantes discussions sur les méthodes et défis de l'évaluation des coûts détaillée.

Personnel responsable du projet au Conseil des académies canadiennes

Équipe de l'évaluation :

Anita Melnyk, directrice de projet
Emmanuel Mongin, directeur de projet (septembre 2017 à septembre 2018)
Becky Chapman, associée de recherche
Joe Rowsell, associé de recherche
Camilla Sevigny, coordonnatrice de projet

Avec la participation de :

Tijs Creutzberg, directeur des évaluations, CAC
Jennifer Bassett, associée de recherche, CAC Marc Dufresne, conception graphique, CAC

et :

Jody Cooper, révision du texte anglais
Marco Hafner, consultant, modèle économique, RAND Europe
Jirka Taylor, consultant, modèle économique, RAND Europe
Erez Yerushalmi, consultant, modèle économique, Birmingham City University
Francois Abraham, Communications Léon, traducteur agréé, traduction anglais-français

Examen du rapport

La version préliminaire de ce rapport a été revue par des examinateurs choisis par le CAC pour la diversité de leurs points de vue et de leurs domaines d'expertise. Les examinateurs ont évalué l'objectivité et la qualité du rapport. Le comité a examiné intégralement leurs observations confidentielles et a intégré bon nombre de leurs suggestions. Le CAC ne leur a pas demandé d'en cautionner les conclusions et ils n'ont pas vu la version finale avant publication. La responsabilité du contenu final de ce rapport incombe entièrement au comité qui l'a rédigé et au CAC.

Le CAC tient à remercier les personnes suivantes pour leur examen du présent rapport :

David Bailey, Ph. D., président-directeur général, Genome Alberta (Calgary, Alb.)

Michel G. Bergeron, M.D., C.M., O.Q., MACSS, professeur et fondateur, Centre de recherche en infectiologie; directeur, division de microbiologie et Centre de recherche en infectiologie, Université Laval (Québec, Qc)

Richard M. Carpiano, Ph. D., professeur en politiques publiques et en sociologie, École de politiques publiques, Université de la Californie, Riverside (Riverside, CA)

Alessandro Cassini, M.D., agent technique, Unité mondiale de prévention et de contrôle des infections, Organisation mondiale de la santé (Genève, Suisse)

Sara Cosgrove, M.D., professeure de médecine, Division des maladies infectieuses, École de Médecine de l'Université Johns Hopkins (Baltimore, MD)

Amrita Daftary, Ph. D., professeure adjointe (recherche), Centre de recherche évaluative en santé, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Université McGill (Montréal, Qc)

Timothy Jinks, Ph. D., chef du programme sur les infections résistantes aux médicaments, Wellcome Trust (Londres, Royaume-Uni)

Ronald Labonté, Ph. D., MACSS, professeur et titulaire de la Chaire de recherche éminente du Canada sur la mondialisation contemporaine et l'égalité en matière de santé, École d'épidémiologie, de santé publique et de médecine préventive, Université d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

Scott McEwen, D.M.V., professeur, Département de médecine de la population, Collège vétérinaire de l'Ontario, Université de Guelph (Guelph, Ont.)

Nicholas Rivers, Ph. D., professeur agrégé et titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur les politiques en matière de climat et d'énergie, École supérieure d'affaires publiques et internationales et Institut de l'environnement, Université d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

Marc Sprenger, Ph. D., M.D., directeur, Secrétariat — Résistance aux antimicrobiens, Organisation mondiale de la santé (Genève, Suisse)

La procédure d'examen du rapport a été supervisée, au nom du conseil d'administration et du comité consultatif scientifique du CAC, par **Jean Gray, M.D., C.M., MACSS,** professeure émérite en enseignement médicale, en médecine et en pharmacologie, Université Dalhousie. Son rôle était de veiller à ce que le comité d'experts prenne en considération de façon entière et équitable les avis des examinateurs. Le conseil d'administration du CAC n'autorise la publication du rapport d'un comité d'experts qu'une fois que la personne chargée de superviser l'examen du rapport confirme que le rapport satisfait bien aux exigences du CAC. Le CAC remercie Dre Gray d'avoir supervisé consciencieusement l'examen du rapport.

Sommaire

Les antimicrobiens efficaces sont extrêmement précieux. Les domaines médical, vétérinaire et agricole dépendent énormément de leur vaste disponibilité pour prévenir et traiter les infections bactériennes chez les humains et les animaux et dans les cultures. Mais avec leur utilisation, les bactéries responsables des maladies ont considérablement évolué et ont acquis une résistance aux antimicrobiens, et certains médicaments ne parviennent plus à traiter des infections. La résistance aux antimicrobiens (RAM) augmente partout dans le monde et en raison de l'ampleur du commerce et des voyages, cette résistance se propage rapidement à l'échelle planétaire, ce qui pose une grave menace pour tous les pays. Si la RAM est antérieure à l'utilisation des antimicrobiens (UAM), elle a radicalement augmenté après l'introduction des thérapies antimicrobiennes au siècle dernier. Dans un pays comme le Canada, les conséquences de la RAM sont frappantes. La résistance a déjà des incidences sanitaires, économiques et sociales négatives, qui ne feront que s'aggraver si aucune mesure n'est prise pour lutter contre elle.

Admettant qu'on en sait peu sur les incidences potentielles de la RAM sur les Canadiens et sur leur système de santé, la ministre des Sciences, au nom de l'Agence de la santé publique du Canada, a demandé au conseil des académies canadiennes (CAC) de former un comité d'experts chargé d'effectuer une évaluation faisant autorité et reposant sur les données probantes afin de répondre à la question suivante :

> *Quelles sont les incidences socioéconomiques de la résistance aux antimicrobiens sur les Canadiens et sur leur système de santé?*

Afin de répondre à son mandat, le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada a étudié les répercussions actuelles de la RAM et la façon dont elles pourraient évoluer si la résistance s'intensifiait. Il ne fait aucun doute que les antimicrobiens sont un élément essentiel de l'économie canadienne. Selon le modèle économique du comité d'experts, les antimicrobiens de première ligne ont contribué à sauver au moins 17 000 vies et à empêcher 2,6 millions de jours d'hospitalisation en 2018, tout en générant 6,1 milliards de dollars d'activité économique au pays. Mais cette contribution est menacée par la baisse du nombre d'antimicrobiens efficaces. Les conséquences d'un futur où les antimicrobiens seraient limités ou absents sont alarmantes.

La RAM a des répercussions négatives sur l'économie canadienne

L'économie canadienne a déjà commencé à se contracter sous l'effet de la RAM, à cause de l'augmentation du nombre de décès et de la diminution du nombre de personnes aptes à travailler en raison des maladies. Selon le modèle économique du comité d'experts, qui recourt aux estimations actuelles de la résistance, l'effet de la RAM sur la productivité de la main-d'œuvre a provoqué une baisse du PIB du Canada de 2,0 milliards de dollars en 2018, la majeure partie de cet effet étant concentré dans les secteurs tels que l'hébergement, le transport et l'éducation, où les interactions humaines sont cruciales pour les services fournis. L'agriculture subit également le contrecoup de la RAM, qui menace la santé des animaux et les pratiques sectorielles actuelles.

Le comité estime que si la résistance aux antimicrobiens de première ligne (c.-à-d. ceux qui sont généralement prescrits en premier lieu pour traiter une infection) demeure au taux actuel de 26 % ou atteint 40 %, la RAM provoquera d'ici à 2050 une réduction du PIB du Canada de 13 à 21 milliards de dollars par année, respectivement (tableau 1). L'économie canadienne sera jusqu'à 0,7 % plus faible en 2050 si la résistance reste au taux actuel, une baisse significative égale à environ un tiers du PIB du Manitoba ou du secteur de l'extraction des sables bitumineux. Si la résistance devait atteindre 40 % d'ici à 2050 — un scénario que le comité juge probable —, le PIB du Canada subirait une baisse cumulée d'environ 388 milliards de dollars.

La RAM a des répercussions négatives sur le système de santé

En raison de l'ubiquité des antimicrobiens dans la médecine moderne, la baisse de leur efficacité imposera une pression accrue à un système de santé déjà mis à mal. Les antimicrobiens sont utilisés pour le traitement des infections, mais aussi pour leur prévention. Par exemple, de nombreuses interventions chirurgicales et autres procédures médicales, comme la chimiothérapie, sont dépendantes d'un traitement prophylactique antimicrobien. L'inefficacité des antimicrobiens changera donc la façon dont la plupart des gens ont accès aux soins et prévoient se soigner. Le manque de traitement prophylactique sera particulièrement problématique pour les patients hospitalisés qui requièrent des soins invasifs.

Le comité d'experts a constaté qu'en 2018, l'allongement des séjours hospitaliers et des traitements et autres conséquences de la RAM a coûté au système de santé canadien environ 1,4 milliard de dollars. En fin de compte, si le taux de résistance continue à augmenter, celle-ci aura d'importantes répercussions financières sur le système, modifiera fondamentalement la prestation de la plupart des services et nuira à la confiance de la population. D'ici 2050, l'augmentation des coûts de santé au Canada découlant de la hausse de RAM sera d'environ

Tableau 1

Incidence de la résistance aux antimicrobiens sur la population et sur le PIB du Canada, 2018–2050

Taux de résistance	Baisse de la population			Décès évitables	Baisse du PIB			Perte possible de PIB
	2018	2050	Cumulée		2018	2050	Cumulée	
Statu quo (26 %)	5 400	7 000	256 000		2,0 G$	13 G$	268 G$	
40 %		13 700	396 000	140 000		20,8 G$	388 G$	120 G$
100 %		39 600	808 000	620 000		44 G$	747 G$	479 G$

Le tableau présente les estimations tirées du modèle du comité d'experts pour trois scénarios de résistance : (i) la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure à 26 %; (ii) elle atteint 40 % en 2050; et (iii) elle atteint 100 % en 2050. Pour le comité d'experts, le scénario dans lequel la résistance est de 40% est hautement plausible, alors qu'une résistance de 100 % en 2050 constitue le scénario du pire cas. Les estimations pour 2050 correspondent à la baisse annuelle moyenne de la population et du PIB et les estimations cumulées concernent la période 2018–2050. Les *décès évitables* représentent le nombre de vies pouvant être sauvées si la résistance n'augmente pas à 40 % ou à 100 %. De même, la *baisse possible de PIB* est le montant du PIB qui pourrait être préservé si la résistance n'augmente pas.

6 à 8 milliards de dollars par année, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure constante ou atteint 40 %, respectivement. Ce dernier montant est approximativement égal à 1 % des dépenses de santé au pays ou à l'ensemble des frais d'hôpital au Canada atlantique ou de médecin au Québec. Dans le scénario improbable où la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteindrait 100 %, la RAM pour pourrait coûter l'équivalent de 1,6 % des dépenses de santé canadiennes ou l'équivalent des dépenses totales actuelles en médecin au Québec et en Ontario.

La RAM a des répercussions négatives sur la santé

De nombreuses infections bactériennes sont de plus en plus difficiles, et parfois impossibles, à traiter parce que les antimicrobiens sont de moins en moins efficaces. Comme en moyenne, environ 26 % des infections bactériennes sont actuellement résistantes aux antimicrobiens de première ligne, le comité d'experts estime que les infections bactériennes résistantes ont été responsables du décès de plus de 14 000 personnes au Canada en 2018 (environ 1 décès sur 19) (figure 1). Sur ce nombre, 5 400 (soit près de 15 par jour) pourraient être directement attribuables à la RAM elle-même. Autrement dit, ces 5 400 patients ne seraient pas décédés si leur infection avait été sensible aux antimicrobiens de première ligne. En 2018, la RAM a donc été la cause d'à peine moins de décès au Canada que la maladie d'Alzheimer en 2016.

Le risque de contracter une infection résistante n'est pas uniforme au Canada. Les groupes les plus enclins à prendre des antimicrobiens ou qui sont exposés à la RAM dans les établissements de soins présentent souvent de plus grands risques. Par exemple, les personnes dont le système immunitaire est fragilisé ou affaibli (comme les très jeunes et les personnes âgées) et celles souffrant d'autres problèmes de santé sont plus à risque. Les groupes marginalisés, comme les personnes vivant dans la pauvreté, les sans-abri et les personnes souffrant d'un trouble de l'usage de substances ont plus de risques de contracter certains types d'infections résistantes. Mais le plus grand facteur de risque de contraction d'une infection résistante est un traitement antimicrobien antérieur.

La RAM a des répercussions négatives sur la société

Les incidences sociales de la RAM peuvent dépasser, de loin, les coûts économiques. Si les antimicrobiens sont limités dans le futur, tout le monde sera à risque et plus de personnes au Canada verront leur qualité de vie décliner à cause de la morbidité et de la mortalité liées aux infections résistantes. D'ici à 2050, si la résistance à tous les antimicrobiens de première ligne atteint 40 %, un scénario que le comité d'experts juge hautement plausible, 13 700 personnes au Canada mourront chaque année d'une infection bactérienne résistante et la baisse cumulée de la population canadienne atteindra près de 400 000 personnes

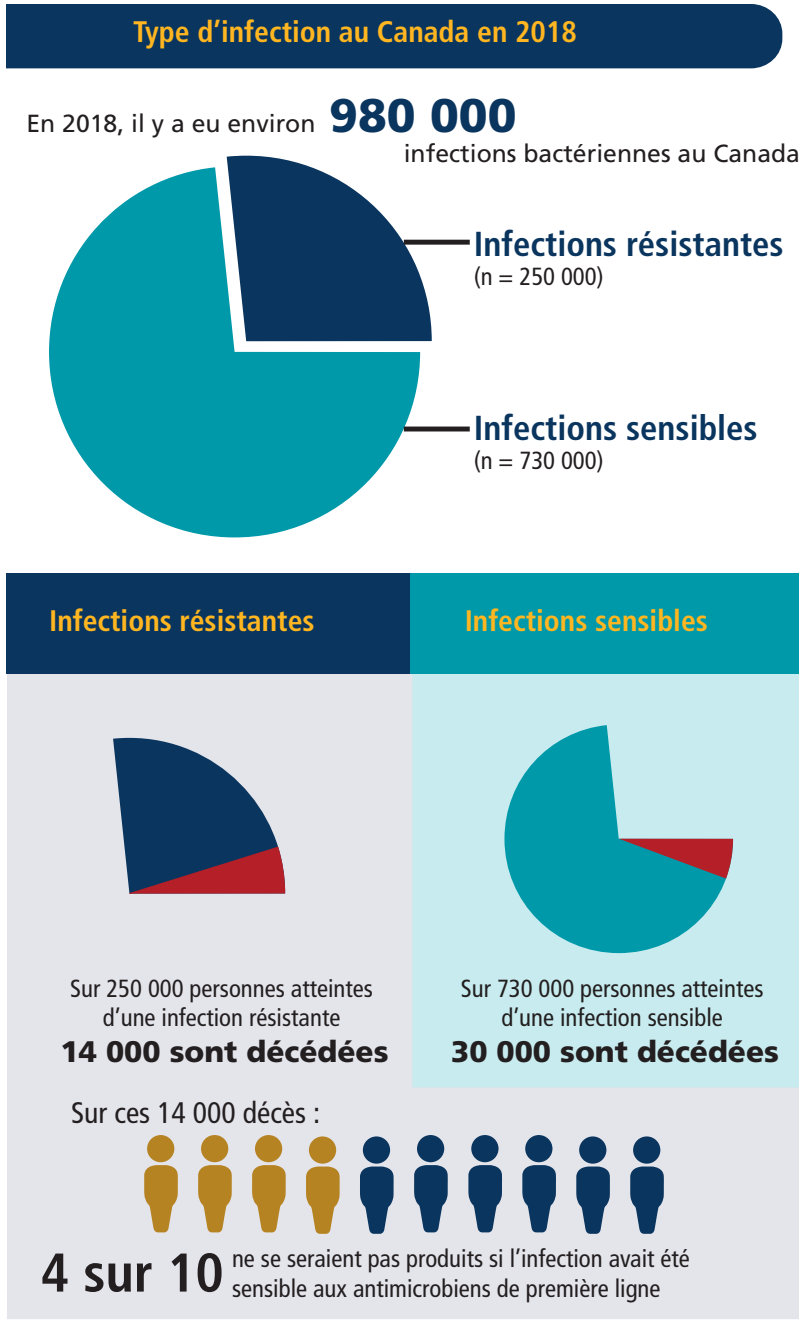


Figure 1
Infections bactériennes et décès qui en résultent au Canada, 2018

en 2050. Dans le scénario improbable où la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteindrait 100 % d'ici à 2050, 39 600 personnes mourraient chaque année d'une infection bactérienne résistante et la baisse cumulée de la population canadienne atteindrait 800 000 personnes. Fait notable, l'effet sera inégalement distribué, certains groupes sociodémographiques présentant plus de risques d'infection.

Les vastes incidences sociales, qui dépassent celles concernant les soins de santé, incluent la possibilité d'une réduction de la confiance sociale, du capital social, de la qualité de vie et de l'égalité entre les différents groupes sociodémographiques. La connectivité sociale pourrait être affaiblie et les personnes atteintes d'une infection résistante où jugées comme présentant un risque d'infection pourraient être victimes de discrimination. La société canadienne pourrait être moins ouverte et faire moins confiance et la population pourrait moins voyager et être plus favorable à la fermeture des frontières du pays aux migrants et aux touristes.

Des stratégies d'atténuation multidimensionnelles peuvent limiter les répercussions de la RAM

Limiter les incidences de la RAM exige une réévaluation complète des soins de santé, axée sur la baisse des taux d'infection, afin de réduire la nécessité d'utiliser des antimicrobiens. Comme les soins de santé sont un système complexe, il est presque impossible de prévoir les incidences d'une intervention donnée sur le comportement des patients, des fournisseurs de soins, des hôpitaux, des gouvernements, des communautés et des entreprises. Les effets de chaque intervention sont sujets à une importante incertitude, car les boucles de rétroaction du comportement, des taux d'infection, des taux de résistance et des coûts par patient sont interreliées. Le comité d'experts a conclu que l'approche la plus efficace pour lutter contre la RAM est une méthode coordonnée à l'échelle mondiale, multidimensionnelle et qui combine des éléments de quatre stratégies d'atténuation — surveillance, prévention et contrôle des infections, gestion et recherche et innovation — dont l'efficacité a été démontrée.

La **surveillance** est essentielle aux efforts d'atténuation fructueux, car elle permet l'utilisation ciblée des ressources en dressant un portrait à jour et exact de l'état actuel de la résistance et de l'utilisation. Les programmes de surveillance effectuent le suivi de l'UAM et de la RAM, fournissant ainsi au gouvernement, aux hôpitaux, aux prescripteurs et aux autres entités contribuant à l'atténuation une idée de l'endroit où cibler au mieux les interventions et de la meilleure façon de le faire. La surveillance peut aussi servir au contrôle et à la rétroaction, par exemple en fournissant aux prescripteurs des données de référence anonymes. Les faiblesses du système de surveillance canadien actuel sont notamment les données limitées sur les infections attribuables aux

pathogènes prioritaires (surtout en milieu communautaire), sur l'UAM dans de nombreuses régions du pays et sur la RAM chez les animaux domestiques et sauvages, ainsi que l'absence d'un système de surveillance fédéral, provincial ou territorial efficace. De plus, les données recueillies ne sont pas facilement accessibles. Une des principales constatations du comité est le manque de données de surveillance exhaustives décrivant le nombre d'infections résistantes au Canada et leurs caractéristiques.

Les **mesures de prévention et de contrôle des infections** sont vastes et leur but ultime est de réduire les infections et donc, l'utilisation des antimicrobiens. Pour réduire les infections, y compris celles qui sont dues aux microbes résistants, les hôpitaux et autres établissements fournissant des soins de santé doivent, par exemple, satisfaire les normes actuelles de lavage des mains, d'hygiène des mains et du milieu et de nettoyage de l'équipement, et suivre un protocole de traitement des patients. Cela nécessite que tous les fournisseurs de soins soient adéquatement formés et que les hôpitaux et autres établissements de santé disposent d'équipes convenablement dotées pour optimiser les soins aux patients et la prévention et le contrôle des infections à l'échelle de l'établissement, sans oublier les autres programmes pertinents. Quand les soins sont prodigués à l'extérieur des établissements, les méthodes appropriées de prévention et de contrôle des infections doivent aussi être suivies. Des améliorations semblables sont possibles dans le secteur agricole, les plus grandes possibilités de prévention et de contrôle des infections (biosécurité) passant par la hausse de la vaccination et l'accroissement des normes d'hygiène, par exemple, à mesure que l'UAM diminue dans ce secteur.

Les initiatives de **gestion**, qui font la promotion de l'utilisation judicieuse des antimicrobiens, constituent une autre possibilité notable de limiter les répercussions de la RAM. Le comité d'experts a constaté que la gestion nécessitait une approche « Une seule santé », selon laquelle tous les secteurs collaborent à la lutte contre la RAM et qui intègre les meilleures pratiques, tandis que les intervenants des secteurs de la santé humaine et animale agissent en coordination. Le secteur agricole canadien a déjà accompli de grands progrès en matière de réduction de l'UAM. Il représentait environ 78 % de l'utilisation des antimicrobiens au Canada en 2016, mais le gouvernement fédéral a mis un terme à l'utilisation des antimicrobiens pour la stimulation de la croissance en 2018 et, pour la première fois (entre autres changements réglementaires), a obligé à ce que toute utilisation d'antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation fasse l'objet d'une ordonnance de vétérinaire. Du point de vue de la santé humaine, l'UAM, mesurée par le nombre d'ordonnances produites, demeure stable au Canada, mais il y a peut-être une occasion d'intervention ciblée pour réduire l'utilisation non nécessaire.

La **recherche et innovation** est une stratégie d'atténuation fondamentale, qui vient compléter les interventions connues qui ont déjà un effet réducteur immédiat sur les conséquences de la RAM. Étant donné les tendances actuelles, il semble improbable que de nouveaux antimicrobiens à large spectre soient découverts. Cependant, des méthodes innovantes, comme la concentration sur des cibles non conventionnelles, pourraient permettre la découverte de nouveaux antimicrobiens à spectre étroit qui s'attaquent aux infections causées par des bactéries particulières. De telles découvertes exigeront davantage de recherche fondamentale, une réglementation plus souple et de nouveaux encouragements économiques pour contrer un modèle commercial problématique, conciliant ainsi les besoins de santé publique et le retour sur investissement de l'industrie pharmaceutique. Des thérapies parallèles sont aussi en cours de mise au point pour traiter et prévenir les infections résistantes, notamment des vaccins, la phagothérapie, les lysines et les adjuvants antimicrobiens, et le potentiel du microbiome est examiné. La recherche et innovation peut également procurer des moyens de mesurer l'efficacité des interventions et fournir de nouvelles technologies (comme des diagnostics rapides permettant des mesures plus exactes et systématiques de l'UAM et le suivi de la RAM), des méthodes de mise à jour pour l'échange et l'analyse des données et des données probantes sur les interventions les plus susceptibles de se montrer plus efficaces.

Il existe également des occasions de limiter les conséquences de la RAM au-delà du secteur de la santé, du secteur animalier et des gouvernements. Guidée et encouragée par des campagnes de santé publique, l'ensemble de la population canadienne peut améliorer ses pratiques de lavage des mains et de manipulation des aliments, se faire vacciner selon les recommandations, avoir des pratiques sexuelles plus sécuritaires et apporter d'autres changements à son comportement qui aident à prévenir la propagation des infections. Elle peut également elle-même participer à la gestion, en demandant à son médecin, à son dentiste, à son vétérinaire ou à un autre professionnel de la santé de prescrire des antimicrobiens seulement lorsque c'est nécessaire. Le Canada se trouve en milieu de peloton au sein de l'OCDE en ce qui concerne l'UAM, les taux de RAM et les efforts d'atténuation. Si de nombreuses améliorations sont possibles, il peut tirer parti de ses forces grâce à des investissements dans les infrastructures, l'innovation et l'éducation.

Il est urgent d'agir

La RAM est une menace pour des millions de personnes, elle pourrait causer quelque 300 millions de décès à travers le monde au cours des 30 prochaines années. Il y a à la fois une déconnexion et un décalage temporel entre la cause et les effets de la RAM : l'UAM dans un pays aujourd'hui peut provoquer demain la RAM dans un autre. La gestion des antimicrobiens, la surveillance de l'UAM et de la RAM et l'innovation requièrent un effort mondial coordonné, dans lequel des pays comme le Canada pourraient montrer la voie. Il est temps de mener une action coordonnée et d'apporter des changements au Canada grâce à la mise sur pied d'un plan d'action national sur la RAM.

La RAM est une menace de santé publique imminente et une catastrophe économique potentielle pour le Canada. Les conséquences de l'inaction sont graves pour la société et l'économie canadiennes; la RAM touche de façon inégale différents groupes sociodémographiques et a une incidence sur la sécurité alimentaire. Peu de crises sanitaires et économiques ont présenté de tels risques d'impact prolongé dans l'histoire canadienne d'après-guerre. Si aucune mesure n'est prise pour lutter contre la hausse de la RAM, le Canada aura considérablement changé dans quelques décennies. L'économie se sera contractée, le système de santé sera moins soutenable et les inégalités sociales seront encore plus grandes. Mais plus grave, des centaines de milliers de personnes mourront à cause d'infections guérissables au siècle dernier. Si l'on veut inverser la tendance, il faut agir maintenant.

Glossaire

Antibiotique	« Type d'antimicrobien utilisé pour traiter les infections causées par des bactéries » (GC, 2017).
Antimicrobien	« Substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui est capable de tuer ou d'empêcher la croissance des microbes ». Comprend les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires (ASPC, 2014b).
Approche « Une seule santé »	Méthode d'évaluation qui prend en compte « les coûts sociétaux globaux de la perte de main-d'œuvre, des changements de comportement en matière de recherche de soins, des répercussions sur la santé et le bien-être des animaux, de l'augmentation des coûts de la production alimentaire d'origine animale et de l'érosion de la confiance des consommateurs dans la sécurité et le commerce international de ces aliments » [traduction libre] (Queenan *et al.*, 2016).
Gestion des antimicrobiens (GAM)	« Démarche à l'échelle du système comprenant des interventions coordonnées visant à promouvoir, améliorer, surveiller et évaluer l'utilisation judicieuse des antimicrobiens afin de préserver leur efficacité future et de promouvoir et protéger la santé humaine et animale » [traduction libre] (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017).
Groupe socio-démographique	Groupe défini par les caractéristiques sociologiques et démographiques de ses membres, comme les sans-abri, les personnes racialisées, les personnes souffrant de troubles liés à l'usage de substances ou les personnes à faible revenu.
Résistance aux antimicrobiens (RAM)	Phénomène dans lequel les antimicrobiens ne tuent plus les microbes ou n'empêchent plus leur croissance en raison des mutations biologiques de ces derniers (ASPC, 2014b).
Syndrome	Infection caractérisée par un ensemble de symptômes liés se déclarant généralement à un endroit commun du corps. Par exemple, infection gastro-intestinale bactérienne causée par une bactérie pathogène dans l'intestin, qui produit des symptômes comme des vomissements, des crampes abdominales intenses, de la fièvre et la diarrhée.
Utilisation des antimicrobiens (UAM)	Usage d'antimicrobiens sur les humains et les animaux et en agriculture.

Liste des sigles et abréviations fréquemment utilisés dans le rapport

AIM	antimicrobien important sur le plan médical
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BLSE	bêta-lactamase à spectre étendu
DTQ	dose thérapeutique quotidienne
EGCD	équilibre général calculable dynamique
EPC	entérobactéries productrices de carbapénémase
ERV	entérocoque résistant à la vancomycine
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
GAM	gestion des antimicrobiens
GLASS	Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
IASS	infection associée aux soins de santé
ICD	infection à *Clostridium difficile*
IGB	infections gastro-intestinales bactériennes
IIA	infection intra-abdominale
IMS	infection musculosquelettique
ICO	infection du champ opératoire
IPTM	infection de la peau et des tissus mous
ITS	infection transmise sexuellement
IVU	infection des voies urinaires
LSH	longueur de séjour hospitalier
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCI	prévention et contrôle des infections
PCSIN	Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales
PIB	produit intérieur brut
PICRA	Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
RAM	résistance aux antimicrobiens
SARM	*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SASM	*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
SCA	stimulateur de croissance antimicrobien
SCSRA	Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
UAM	utilisation des antimicrobiens

Table des matières

1 Introduction 1
1.1 Mandat du comité d'experts 3
1.2 Démarche suivie par le comité d'experts 4
1.3 Cadre permettant de comprendre les incidences de la RAM et structuration du rapport 9
1.4 Intérêt du rapport 12

2 L'utilisation des antimicrobiens et la résistance au Canada aujourd'hui 13
2.1 Relation entre l'utilisation des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens 15
2.2 L'utilisation des antimicrobiens au Canada 23
2.3 Les infections résistantes aux traitements au Canada 26
2.4 Conclusion 42

3 Coûts hospitaliers de la résistance aux antimicrobiens au Canada 43
3.1 Estimation des coûts hospitaliers des infections résistantes aux antimicrobiens 45
3.2 Les coûts de la RAM pour le système de soins canadiens 58
3.3 Conclusion 63

4 Les incidences de la résistance aux antimicrobiens sur l'économie canadienne 65
4.1 Modélisation des incidences économiques de la RAM 67
4.2 Incidences économiques de la RAM 75
4.3 Incidences de la RAM sur le secteur de l'élevage 82
4.4 Conclusion 93

5 Incidences sociales de la résistance aux antimicrobiens aujourd'hui et dans un futur où les antimicrobiens seraient limités 95
5.1 Facteurs de risque associés aux infections résistantes chez les humains 97
5.2 Gravité potentielle des infections dans un futur où les antimicrobiens seraient limités 115
5.3 Incidences sociales potentielles de la RAM dans un futur où les antimicrobiens seraient limités 117
5.4 Conclusion 134

6 Options politiques et leçons apprises : réduction des infections et ralentissement de la croissance de la résistance 135
6.1 Surveillance 137
6.2 Prévention et contrôle des infections (PCI) 142
6.3 Gestion 153
6.4 Recherche et innovation 162
6.5 Conclusion 177

7 Conclusion 179
7.1 Principales constatations 180
7.2 Le temps est venu d'agir 185

Références 187

Appendice A — Estimation épidémiologique des syndromes cliniques importants 242

Appendice B — Coûts hospitaliers et pondération bactérienne 253

Appendice C — Détails techniques du modèle d'EGCD du comité d'experts 255

1

Introduction

- Mandat du comité d'experts
- Démarche suivie par le comité d'experts
- Cadre permettant de comprendre les incidences de la RAM et structuration du rapport
- Intérêt du rapport

1 Introduction

L'usage des antimicrobiens étant à la base de la majeure partie de la médecine et de l'agriculture modernes, la perspective d'un monde dans lequel des antimicrobiens ne fonctionneraient plus est alarmante. Dans un tel monde, les infections qui peuvent aujourd'hui être traitées le seraient plus difficilement et même, dans les cas extrêmes, ne le seraient plus du tout. Les maladies seraient plus longues et plus graves, les traitements plus coûteux et le risque de décès plus grand. Si les infections ne pouvaient plus être traitées ou prévenues, de nombreuses interventions médicales courantes reposant sur les antimicrobiens prophylactiques, comme les transplantations d'organes, la chimiothérapie, les interventions de remplacement d'articulations ou les accouchements par césarienne, seraient jugées trop risquées pour être réalisées à grande échelle (GC, 2017). De plus, les aliments que nous mangeons pourraient être plus chers ou offerts en quantité limitée.

Le risque d'une ère postantimicrobienne au XXIe siècle n'est plus improbable. En fait, les traitements antimicrobiens ne fonctionnent plus pour certaines infections, dont le nombre augmente partout dans le monde (ASPC, 2014b; OCDE, 2018a). On estime qu'actuellement 700 000 personnes sur la planète meurent chaque année d'infections résistantes aux traitements et que l'ensemble des décès pourrait s'élever à 300 millions d'ici à 2050 (O'Neill, 2016a). La hausse prévue de la consommation d'antimicrobiens, associée à un manque de nouveaux antimicrobiens (Klein *et al.*, 2018), devrait accroître la résistance aux antimicrobiens (RAM) dans le futur. Ce phénomène pourrait toucher tout le monde : c'est un problème mondial qui ignore le statut économique ou social.

L'augmentation de la RAM a incité à de nombreux organismes à tirer la sonnette d'alarme. Les Nations Unies, par exemple, la considèrent comme « une menace fondamentale à long terme pour la santé humaine et la production et le développement alimentaires durables [...]. C'est une réalité très présente — dans toutes les parties du monde, dans les pays en développement comme développés; dans les zones rurales comme urbaines; dans les hôpitaux, les fermes et les collectivités » [traduction libre] (ONU, 2016). Pour le Forum économique mondial (2013), les bactéries résistantes aux antibiotiques sont peut-être le risque le plus grave pour la santé humaine.

À cause de la baisse d'efficacité des antimicrobiens, les infections bactériennes à l'origine de la pneumonie, de la gonorrhée et de la gastro-entérite et les infections des voies urinaires sont de plus en plus difficiles, et parfois impossibles, à traiter. Le Canada subit déjà les effets des infections résistantes aux traitements; ce rapport estime qu'environ 1 décès sur 19 y est attribuable aux infections bactériennes résistantes.

Les pratiques médicales, vétérinaires et agricoles dépendent considérablement de la large disponibilité des antimicrobiens pour prévenir et traiter les infections bactériennes chez les humains, les animaux et les cultures (ASPC, 2014b); la résistance aux antimicrobiens peut donc toucher de nombreux aspects de la vie sociale et économique contemporaine au pays. L'interrelation de l'utilisation des antimicrobiens (UAM) sur les humains et sur les animaux et la présence d'antimicrobiens et de bactéries résistantes dans l'environnement ont conduit la communauté internationale à recommander fortement de suivre l'approche « Une seule santé » pour répondre à la RAM. En vertu de cette démarche, l'élaboration des programmes, des politiques et de la législation et la recherche s'effectuent en concertation entre de multiples secteurs (OMS, 2017a).

1.1 MANDAT DU COMITÉ D'EXPERTS

Admettant qu'on en sait peu sur les incidences potentielles de la RAM sur les Canadiens et sur leur système de santé, la ministre des Sciences, au nom de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC, le commanditaire), a demandé au conseil des académies canadiennes (CAC) de former un comité d'experts chargé d'effectuer une évaluation faisant autorité à partir des données probantes. Plus particulièrement, elle a demandé au CAC de répondre à la question et aux sous-questions suivantes :

Quelles sont les incidences socioéconomiques de la résistance aux antimicrobiens sur les Canadiens et sur leur système de santé?

De quelles données dispose-t-on pour déterminer l'état de l'usage des antimicrobiens dans les milieux humains et non humains au Canada et que révèlent ces données quant à la contribution de cet usage dans différents milieux aux problèmes causés par la résistance aux antimicrobiens chez les humains au pays?

De quelles données dispose-t-on pour déterminer l'état et les incidences socioéconomiques de la résistance aux antimicrobiens en général, particulièrement dans les hôpitaux, en milieu communautaire et dans certaines populations au Canada? Si l'on ne possède aucune donnée, de quels renseignements avons-nous besoin et comment combler cette lacune?

Comment l'état et les incidences de la résistance aux antimicrobiens sont-ils évalués dans les autres pays de l'OCDE et les données et les leçons tirées sont-elles comparables à ce qu'elles sont au Canada?

Quelles sont les conséquences politiques des incidences de la résistance aux antimicrobiens? (C.-à-d. comment les données probantes guident-elles les politiques et les investissements?)

Quelles sont les lacunes scientifiques et technologiques qui nuisent à la compréhension de ces incidences?

Quelles leçons tirées d'autres pays de l'OCDE pourraient aider à améliorer la surveillance et la gestion de la résistance aux antimicrobiens au Canada?

1.2 DÉMARCHE SUIVIE PAR LE COMITÉ D'EXPERTS

Pour répondre à son mandat, le CAC a constitué un comité multidisciplinaire de 13 experts (le comité d'experts sur les incidences socioéconomiques potentielles de la résistance aux antimicrobiens au Canada) provenant du Canada et de l'étranger. Les membres du comité ont apporté des connaissances en biologie, microbiologie, épidémiologie, maladies infectieuses, médecine vétérinaire, santé publique, médecine, sociologie, économie, politiques publiques et pratiques sectorielles. Chacun d'eux a agi comme personne informée plutôt que comme représentant d'une discipline, d'un organisme, d'une région ou d'un ensemble de valeurs.

Pendant un an, le comité d'experts s'est réuni en personne cinq fois pour affiner son évaluation du sujet. Au début du processus, il a rencontré le commanditaire pour bien comprendre son mandat. À l'occasion de cette réunion, il a confirmé avec le commanditaire que la principale intention de l'évaluation était de quantifier les incidences socioéconomiques. Il a également confirmé l'utilisation de l'approche « Une seule santé »(section 1.2.3) pour mieux comprendre le problème de la RAM, ce qui signifie que la portée inclut l'UAM et la RAM dans les soins de santé, en agriculture et dans l'environnement en général. Enfin le comité d'experts a confirmé que l'évaluation devait se concentrer sur les pathogènes bactériens et non sur tous les microbes.

1.2.1 Données probantes

L'évaluation réalisée par le comité d'experts repose sur un examen de données probantes sanitaires, sociales et économiques tirées de diverses sources — publications examinées par les pairs, renseignements et statistiques gouvernementaux publics et autre documentation parallèle[1] relative aux incidences de la résistance aux antimicrobiens au Canada comme à l'étranger. Afin de trouver les meilleures données probantes disponibles, le comité a effectué des recherches par mots-clés dans les publications et a exploré les sites Web de l'ASPC, de Santé Canada, de Statistique Canada, de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres organismes gouvernementaux pertinents canadiens et étrangers. Ce rapport ne s'appuie pas sur un examen systématique, mais plutôt sur une analyse détaillée des principales références définies par le comité d'experts.

1 La *documentation parallèle* est constituée de divers types de documents produits par les gouvernements, le milieu universitaire, l'industrie et d'autres organismes, qui ne font pas l'objet d'une publication commerciale ou officielle.

Pour estimer les incidences économiques de la RAM, le comité d'experts a aussi commandé un modèle économique quantitatif cherchant à étudier la relation complexe entre la résistance, la santé, la productivité de la main-d'œuvre, l'agriculture et le commerce (section 4.1 et appendice C). Le modèle prenait en compte les modèles de production et de commerce de différents secteurs d'activité et pays, présumant que si la RAM influe sur la productivité de la main-d'œuvre dans un pays, la production et le commerce mondiaux s'ajustent sur toute la planète. Cette méthode ressemble à celle utilisée dans les rapports d'autres organismes estimant les incidences économiques de la résistance (p. ex., KPMG, 2014; RAND Europe, 2014; OCDE, 2015; Banque mondiale, 2017).

Le modèle du comité d'experts diffère toutefois de ceux utilisés dans d'autres rapports. Il inclut des données épidémiologiques plus complètes sur les infections résistantes du point de vue canadien afin de renforcer le lien entre les projections économiques et les données existantes. Plus particulièrement, le comité a examiné les conséquences des infections résistantes par le prisme d'un syndrome (groupe de symptômes connexes pouvant être liés à plusieurs agents pathogènes bactériens, comme les infections sanguines). Les estimations tirées de ce modèle — qui repose sur des scénarios de taux de résistance aux antimicrobiens de première ligne dans lesquels le taux reste à ce qu'il est aujourd'hui (26 %) ou passe graduellement à 40 % d'ici à 2050 — tiennent également compte de l'effet de la RAM sur les industries canadiennes. Ces projections sont les premières du genre au Canada et procurent aux décideurs et autres parties prenantes des estimations crédibles de l'ampleur potentielle des incidences de la RAM au cours des trois prochaines décennies.

1.2.2 Limitations

Toute analyse socioéconomique est limitée par les données disponibles et par la méthodologie. En ce qui concerne ce rapport, trois types de limites intrinsèques gênent l'analyse socioéconomique de la RAM : (i) les limites des données relatives aux mesures épidémiologiques actuelles des infections résistantes au Canada (c.-à-d. limites de qualité, de disponibilité et de quantité des données); (ii) les limites dues à la méthodologie du modèle économique du comité d'experts, qui estime les incidences de la RAM sur le produit intérieur brut (PIB) du Canada; et (iii) limites dues à la méthodologie utilisée pour approximer les coûts des soins de santé, qui estime la hausse des coûts causée par le traitement des infections résistantes. Lorsqu'il était nécessaire de formuler des hypothèses, le comité d'experts a agi avec prudence.

Les limites des données, en particulier, ont entravé la capacité du comité à caractériser avec exactitude l'état actuel de la RAM au Canada. Dans la mesure du possible, le comité d'experts a cherché à faire en sorte que les estimations actuelles et futures des incidences soient éclairées par des données canadiennes sur les infections bactériennes résistantes. Cependant, dans certains cas, ces renseignements n'étaient pas disponibles et ils ont alors été remplacés par des données provenant de pays comparables. De plus, les données probantes canadiennes actuelles sur l'ampleur de la résistance et sur sa variation géographique et selon l'espèce bactérienne ne sont pas homogènes. En fait, une des principales constatations du comité d'experts est l'absence de données de surveillance exhaustive renseignant sur le nombre d'infections résistantes au pays et sur leurs caractéristiques (p. ex. morbidité et mortalité et coûts associés); or, ces renseignements sont nécessaires à une prise de décision éclairée (section 6.1). En raison de cette lacune dans les connaissances, le comité a décidé de se concentrer sur 10 syndromes cliniques importants qui, selon l'expertise de ses membres, englobent la majorité des infections résistantes au Canada :

- Infections gastro-intestinales bactériennes (IGB),
- Infections sanguines,
- Infections à *Clostridium difficile* (ICD),
- Infections intra-abdominales (IIA),
- Infections musculosquelettiques (IMS),
- Pneumonie,
- Infections transmises sexuellement (ITS),
- Infections de la peau et des tissus mous (IPTM),
- Tuberculose,
- Infections des voies urinaires (IVU).

Bien qu'ils englobent la plupart des infections résistantes, ces syndromes ne les regroupent pas toutes. Les estimations tirées de ces données sous-estiment donc l'ampleur réelle des infections résistantes au Canada.

L'évaluation de l'importance relative des incidences économiques et sociales de la RAM est également difficile parce que s'il est possible de quantifier les dimensions économiques d'une incidence à l'aide de simulations reposant sur les données actuelles, ses dimensions sociales sont souvent qualitatives. En fin de compte, toutefois, les incidences économiques sont intégrées dans un système social et les incidences sociales pourraient à l'avenir dépasser les coûts économiques.

1.2.3 Concepts clés

Que sont les antimicrobiens?

Les antimicrobiens sont des médicaments qui tuent les microbes pathogènes, comme certaines bactéries ou certains virus, parasites et champignons, ou empêchent leur croissance (ASPC, 2014b). Les antimicrobiens étant utilisés à grande échelle depuis environ 70 ans, ils ont permis de sauver des centaines de millions de vies (Banque mondiale, 2017). Les antimicrobiens les plus courants et les plus familiers sont les antibiotiques, qui s'attaquent aux infections causées par des bactéries. Le rapport se concentre sur les bactéries résistantes, mais utilise généralement le terme *antimicrobien* au sens large parce que les données de surveillance sont habituellement recueillies sous ce titre.

Comment les antimicrobiens sont-ils utilisés?

À l'échelle mondiale, les antimicrobiens sont employés pour la prévention et le traitement des infections chez les humains, les animaux et les végétaux. Au Canada, en 2016, 78 % des antimicrobiens utilisés l'ont été dans la production d'animaux destinés à l'alimentation, 20 % pour les humains, 1 % pour les cultures et 1 % pour les animaux de compagnie (selon les kilogrammes d'ingrédients actifs) (ASPC, 2017a). Si la présence des antimicrobiens dans les soins de santé et en agriculture est facile à expliquer en raison de leur usage, il est moins aisé de comprendre pourquoi on les retrouve aussi dans d'autres environnements. Certains d'entre eux sont naturellement présents, mais d'autres atteignent l'environnement par différentes voies, dont les réseaux d'égouts (p. ex. en provenance d'hôpitaux) ou le ruissellement à partir de fermes (ASPC, 2017a). Tout usage d'antimicrobiens rend possibles l'évolution et la propagation de la résistance.

Qu'est-ce que la résistance aux antimicrobiens?

La RAM est un phénomène dans lequel les antimicrobiens ne tuent plus les microbes ou n'empêchent plus leur croissance en raison de la mutation biologique de ces derniers (ASPC, 2014b). Les antimicrobiens ne parviennent alors plus à stopper les infections chez les humains, les animaux et les végétaux. Si de nombreuses recherches sont axées sur les bactéries résistantes, il existe quatre groupes de microbes pathogènes à l'origine de la hausse de la RAM et qui peuvent avoir un effet important sur la santé humaine et l'agriculture : les bactéries (p. ex. *Escherichia coli*), les virus (p. ex. VIH), les champignons (p. ex. espèces de *Candida*) et les parasites (p. ex. *Plasmodium falciparum*, qui cause la malaria). Lorsqu'un antimicrobien se trouve dans un milieu renfermant une population de microbes, les microbes dont les caractéristiques génétiques leur permettent de croître en présence de cet antimicrobien survivent et se

multiplient, tandis que ceux sensibles à l'antimicrobien meurent (Andersson et Hughes, 2010). Avec le temps, et avec l'exposition répétée des populations de microbes à divers antimicrobiens, les microbes survivants deviennent de plus en plus résistants à une plus vaste gamme de médicaments. Le rapport se concentre sur ces bactéries résistantes.

On observe la RAM depuis la découverte des premiers antimicrobiens. En fait, les gènes conférant la résistance sont antérieurs de beaucoup à l'utilisation des antimicrobiens (Hughes et Datta, 1983; Wright, 2007; D'Costa *et al.*, 2011; Perry *et al.*, 2014; Perron *et al.*, 2015). Par exemple, des gènes de la résistance ont été décelés dans des sédiments de pergélisol au Yukon (D'Costa *et al.*, 2011). La RAM est de plus en plus problématique en raison de la « convergence unique de la surutilisation et de la mauvaise utilisation des antibiotiques, de la remarquable plasticité génétique des bactéries, de la contraction d'infections bactériennes résistantes en milieu communautaire et dans les hôpitaux et de l'incapacité du marché à concevoir des antibiotiques, qui a créé une énorme inquiétude pour la santé publique » [traduction libre] (IDSA, 2011).

Approche « Une seule santé » appliquée à la RAM

L'approche « Une seule santé » est définie comme « l'effort collaboratif de plusieurs professions des sciences de la santé et des disciplines et institutions qui leur sont apparentées — qui interviennent localement, nationalement et mondialement — pour atteindre la santé optimale des personnes, des animaux domestiques, de la faune, des végétaux et de notre environnement » [traduction libre] (One Health Commission, 2018). De nombreux auteurs (p. ex. Queenan *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2016; Kahn, 2017; OMS, 2017a; McEwen et Collignon, 2018) pensent que les mesures prises pour atténuer la RAM illustrent les principes de cette approche. En ce qui concerne la RAM, « Une seule santé » reconnaît qu'il existe des organismes résistants chez les humains et les animaux et dans la nourriture et l'environnement et que le principal facteur de résistance est l'UAM (Queenan *et al.*, 2016). Elle tient aussi compte du fait que s'attaquer à la RAM nécessite une démarche globale et donc plaide pour des mesures coordonnées à l'échelle nationale comme internationale et pour le partage des solutions afin de produire une réponse exhaustive et efficace (GC, 2017). Cela exige que les secteurs de la santé humaine et animale, de l'agriculture et de la production alimentaire travaillent ensemble pour freiner l'émergence et la propagation de la résistance (OMS, 2016b).

Un des défis de la lutte contre la RAM « est la tendance de la médecine et de l'agriculture à se renvoyer la responsabilité principale de la crise » [traduction libre] (Kahn, 2017). Si de nombreuses estimations actuelles des

incidences de la RAM se concentrent sur le coût et sur les avantages pour la santé humaine, l'évaluation « Une seule santé » considère « les coûts sociétaux globaux de la perte de main-d'œuvre, des changements de comportement en matière de recherche de soins, des répercussions sur la santé et le bien-être des animaux, de l'augmentation des coûts de la production alimentaire d'origine animale et de l'érosion de la confiance des consommateurs dans la sécurité et le commerce international de ces aliments » [traduction libre] (Queenan *et al.*, 2016). Le comité d'experts en convient et s'est penché sur ses coûts sociétaux globaux dans la mesure que lui permettaient les données probantes actuelles, qui sont examinés aux chapitres 3 à 5.

Au Canada, les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux utilisent une approche « Une seule santé » pour combattre la RAM. Cette approche est décrite dans un rapport publié en 2017 et intitulé *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation : un cadre d'action pancanadien* (ci-après le « cadre pancanadien ») (GC, 2017). Si le présent rapport s'intéresse principalement aux incidences de la RAM sur la santé humaine, examiner le problème par le biais de cette approche demande également de se pencher sur l'UAM sur les animaux et dans l'environnement et sur la façon dont elle contribue à la résistance chez les humains et influe sur le système de santé et l'économie canadiens. Un rapport de suivi, le *Plan d'action pancanadien*, qui déterminera les produits livrables, les résultats mesurables et les échéanciers pour permettre la mise en œuvre du cadre pancanadien (ASPC, 2017b), est en cours de rédaction et devrait être publié en 2020.

1.3 CADRE PERMETTANT DE COMPRENDRE LES INCIDENCES DE LA RAM ET STRUCTURATION DU RAPPORT

Le comité d'experts a élaboré un cadre qui présente les principaux groupes d'incidences économiques et sociales potentielles de la RAM (figure 1.1). Ce cadre est reflété dans la structure du rapport, à l'exception des incidences directes de la résistance sur les animaux d'élevage et les agriculteurs, qui dépasse le mandat de cette évaluation. Cependant, le comité a décidé de modéliser des scénarios agricoles qui se penchent brièvement sur la façon dont la modification de la productivité et du commerce pouvant découler de la RAM et les problèmes connexes se répercuteraient sur le secteur des animaux destinés à l'alimentation.

Le **chapitre 2** dresse le contexte nécessaire pour comprendre le mandat en décrivant l'UAM et la RAM actuelles au Canada.

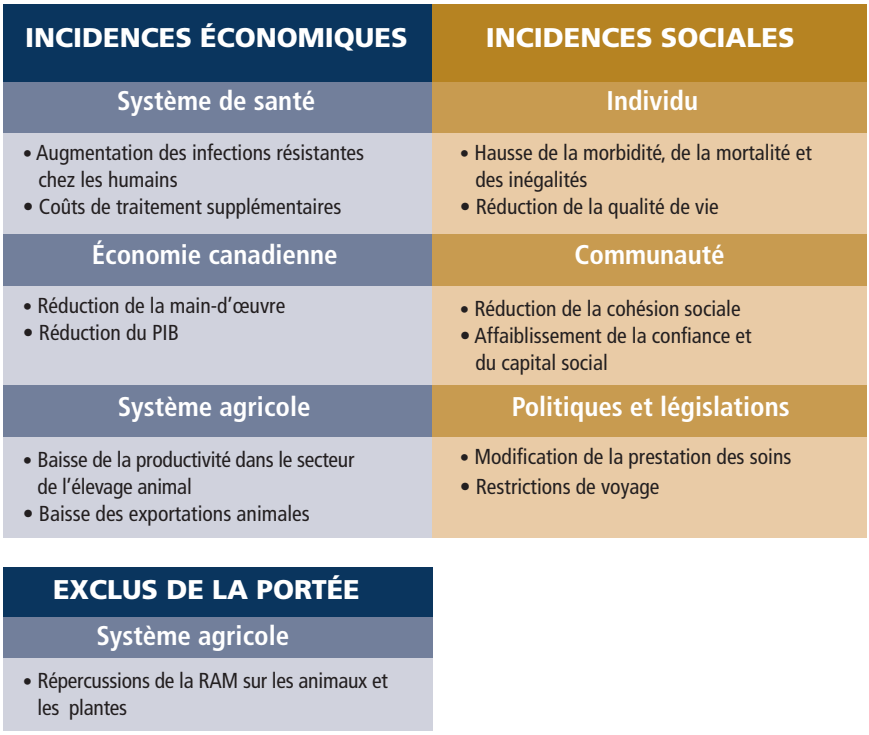


Figure 1.1

Cadre des incidences socioéconomiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Ce rapport examine les incidences économiques et sociales de la résistance aux antimicrobiens (RAM) au Canada. Les incidences économiques de la RAM sont examinées par le biais de l'effet des infections résistantes sur les coûts hospitaliers (chapitre 3), de la modification de l'économie canadienne indiquée par des simulations de l'évolution de la productivité de la main-d'œuvre et des répercussions sur le système agricole indiquées par la baisse de la productivité des exportations animales (chapitre 4). Les incidences sociales futures potentielles de la RAM sur la population canadienne sont examinées à l'échelle individuelle et communautaire (chapitre 5).

Le **chapitre 3** porte sur les incidences économiques de la RAM sur le système de santé produites par l'augmentation des coûts hospitaliers découlant du traitement de plus nombreux patients pour des périodes plus longues et, dans certains cas, avec des antimicrobiens plus coûteux (Gandra *et al.*, 2014; Valiquette *et al.*, 2014; NAS, 2018). Se servant de mesures relatives aux infections bactériennes résistantes, le comité d'experts évalue les coûts hospitaliers canadiens de ces infections pour certains pathogènes bactériens. Ces coûts devraient augmenter avec les infections résistantes. Un certain nombre d'études ont estimé les coûts d'un type particulier de bactérie résistante pour un hôpital, une région ou un pays donné, une seulement a extrapolé des mesures concernant les bactéries pour estimer les coûts des soins de santé de la résistance dans son ensemble pour un pays tout entier (OCDE, 2018a).

Ce rapport diffère d'un récent rapport de l'OCDE qui établit les coûts de santé et des projections économiques des incidences de la RAM au Canada, mais au moyen de méthodes contrastées afin de présenter une analyse générale entre les pays (OCDE, 2018a). Le rapport de l'OCDE n'utilise qu'une quantité limitée de données épidémiologiques canadiennes; une seule espèce de bactérie y est utilisée (*Escherichia coli*, ou *E. coli*) sur une période de trois ans. En revanche, les données épidémiologiques à la base du rapport du comité d'experts proviennent de diverses sources (p. ex. d'hôpitaux et du milieu communautaire lorsqu'elles étaient disponibles) et englobent 10 symptômes différents représentant de nombreuses espèces de bactéries. Le rapport de l'OCDE estime qu'actuellement, 400 personnes au Canada meurent chaque année d'infections résistantes, alors que le comité d'experts — à partir de données plus complètes et de l'expérience clinique de ses membres — évalue qu'en 2018, plus de 5 000 décès pourraient être attribuables à la RAM. Enfin, le rapport de l'OCDE offre une analyse générale, tandis que le rapport du comité se concentre sur les données et les projections propres au Canada, et fait appel à des experts canadiens pour valider les résultats. Pour ces raisons, le rapport de l'OCDE ne reflète pas la réalité canadienne.

Le **chapitre 4** présente des projections sur les incidences futures de la RAM sur le PIB du Canada, principalement en raison de la baisse de la productivité de la main-d'œuvre consécutive à la hausse de la morbidité et de la mortalité associées aux infections résistantes. Plusieurs études ont estimé les répercussions sur le PIB de la baisse possible de la productivité de la main-d'œuvre et de la pénurie de main-d'œuvre (p. ex. O'Neill, 2014; OCDE, 2015; Banque mondiale, 2017). Par exemple, selon une étude récente menée par la Banque mondiale, d'ici à 2050, la RAM pourrait causer une réduction de 3,8 % du PIB mondial et entraîner l'appauvrissement de 28,3 millions de personnes supplémentaires (Banque mondiale, 2017). De même, l'OCDE estime qu'au taux actuel de RAM, les répercussions économiques atteindront 0,78 % du PIB de ses pays membres d'ici à 2050, entraînant des pertes cumulées d'environ 2,9 billions de dollars US (OCDE, 2015). Le comité d'experts utilise un modèle économique semblable à celui employé dans ces études pour évaluer les possibles incidences de la RAM sur le PIB canadien.

Les incidences sociales potentielles de la propagation de la RAM sont examinées au **chapitre 5**, qui se concentre plus particulièrement sur celles qui touchent les individus et les communautés et celles qui surviennent la suite de changements politiques et législatifs. Pour déterminer ces incidences, le comité d'experts utilise un scénario futur dans lequel la RAM continue d'augmenter de façon telle que de nombreux antimicrobiens deviennent inefficaces. Dans ce scénario, tout le monde au Canada est touché par la RAM — la qualité de vie décroît alors que la morbidité et la mortalité s'accroissent. Le déclin de la confiance

dans les institutions telles que le système de santé conduit à des changements de comportement en matière de recherche de soins. La méfiance plus répandue modifie fondamentalement la société à un point tel que les gens ont également moins confiance dans les autres, se replient plus sur eux-mêmes, voyagent moins et sont moins en faveur de l'ouverture des frontières aux immigrants et aux visiteurs.

Le **chapitre 6** examine les conséquences politiques de la RAM, étudie quatre stratégies d'atténuation — surveillance, gestion, prévention et contrôle des infections et recherche et innovation — et évalue la façon dont chacune d'elles pourrait contribuer à ralentir la propagation de la résistance.

Le rapport se termine en affirmant que le moment est venu de passer à l'action et encourage le Canada à prendre des mesures immédiates pour s'attaquer au problème de la RAM au moyen de l'approche « Une seule santé ».

1.4 INTÉRÊT DU RAPPORT

Ce report est unique en raison de son approche exhaustive et de sa perspective canadienne, qui le rendent différent des précédents rapports s'étant également penchés sur les incidences de la RAM sur le PIB (p. ex. KPMG, 2014; RAND Europe, 2014; OCDE, 2015; O'Neill, 2016a; Banque mondiale, 2017). Tout d'abord, il est plus complet que les précédents rapports mesurant les incidences économiques mondiales de la résistance par ce qu'il (i) utilise des mesures épidémiologiques des infections résistantes actuelles au Canada pour alimenter le modèle économique; (ii) étudie la façon dont plusieurs stratégies d'atténuation pourraient réduire les incidences de la résistance à l'aide du modèle économique; et (iii) inclut dans le modèle économique les répercussions sur le secteur agricole par le biais des modifications de la main-d'œuvre causées par la RAM de façon à mieux refléter l'approche « Une seule santé »[2].

Deuxièmement, ce rapport examine les incidences de la RAM d'un point de vue distinctement canadien. Il étudie les répercussions sur les secteurs canadiens de la santé et de l'agriculture par le biais des effets sur la santé humaine, principe crucial de l'approche « Une seule santé ». Il prend également en considération les incidences sociales à l'aide des expériences canadiennes et examine les groupes sociodémographiques et les données correspondant à la situation canadienne.

2 Le comité d'experts fait remarquer que les incidences directes de la RAM sur les animaux et les agriculteurs ne sont pas modélisées ou incluses dans ce rapport parce qu'elles dépassent sa portée.

2

L'utilisation des antimicrobiens et la résistance au Canada aujourd'hui

- Relation entre l'utilisation des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens
- L'utilisation des antimicrobiens au Canada
- Les infections résistantes aux traitements au Canada
- Conclusion

2 L'utilisation des antimicrobiens et la résistance au Canada aujourd'hui

Principales constatations

La principale cause de la RAM est l'utilisation des antimicrobiens et surtout, leur mauvaise utilisation.

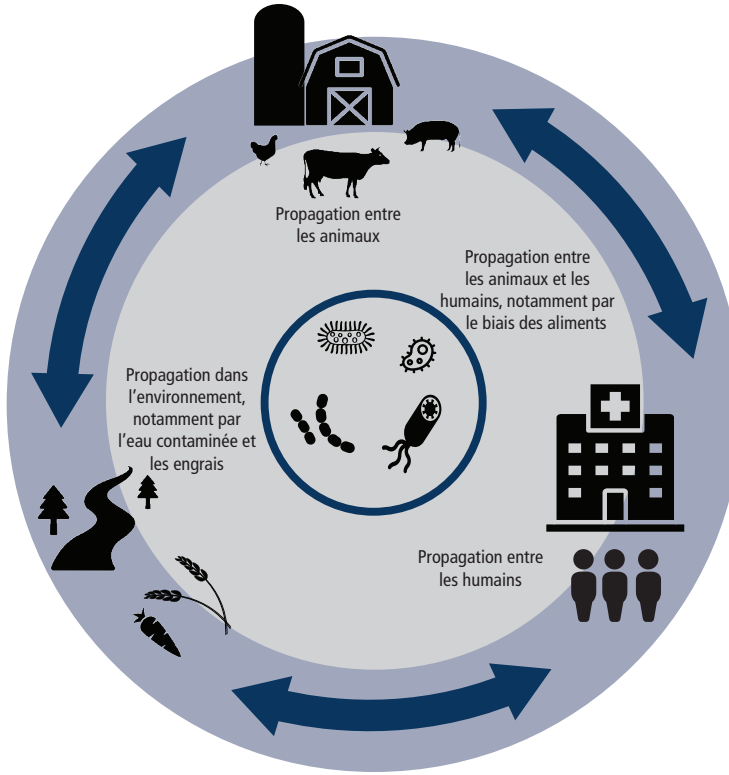
D'après les recherches effectuées par le comité d'experts, une infection bactérienne sur quatre au Canada est résistante à un traitement antimicrobien de première ligne.

Les infections résistantes imposent déjà une charge considérable de maladie sur la population canadienne.

Selon les estimations du comité d'experts, en 2018, 14 000 décès au Canada découlaient d'infections résistantes aux traitements. Sur ce nombre, 5 400 (presque 15 par jour) étaient directement attribuables à la RAM. La résistance a donc été en 2018 la cause déterminée d'à peine moins de décès au pays que la maladie d'Alzheimer en 2016.

L'UAM chez les humains et en agriculture contribue à la hausse de la résistance (section 2.1). Cependant, l'approche « Une seule santé » — qui tient compte de l'UAM dans tous les secteurs ainsi que des antimicrobiens trouvés dans l'environnement — ne blâme aucun secteur, puisque toutes les parties prenantes doivent travailler ensemble pour trouver une solution (figure 2.1). La RAM n'est pas seulement un problème de santé, mais un problème mondial, car la propagation des gènes de la résistance est facilitée par la mobilité planétaire des personnes et des aliments (Robinson *et al.*, 2016).

Ce chapitre examine la RAM au Canada par le prisme du concept « Une seule santé ». Le comité d'experts présente des données probantes sur l'UAM actuelle au Canada dans le système de santé et sur les animaux destinés à l'alimentation et autres sources alimentaires. Il produit ensuite une discussion sur la relation entre cette utilisation chez les humains et les animaux et la RAM. Enfin, il analyse la RAM au Canada aujourd'hui, d'après la mortalité et la morbidité associées aux infections résistantes aux traitements pour 10 syndromes cliniques importants définis par le comité d'experts.



Adapté avec la permission de GC (2017)

Figure 2.1

Approche « Une seule santé » de la résistance aux antimicrobiens

Le déplacement des bactéries résistantes chez les humains, les animaux et l'environnement et entre eux souligne l'importance de suivre une approche « Une seule santé » pour répondre au problème de la résistance aux antimicrobiens.

2.1 RELATION ENTRE L'UTILISATION DES ANTIMICROBIENS ET LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

La cause la plus importante du déclenchement et de l'accroissement de la RAM est l'UAM (Aarestrup, 2015). L'utilisation, même si elle est appropriée ou prudente, conduit donc au développement de la résistance (Cars *et al.*, 2008; Ventola, 2015; Roope *et al.*, 2019). Comme l'expliquent Laxminarayan *et al.* (2013), « l'utilisation d'antibiotiques est un des facteurs principaux de la pression sélective qui contribue à la résistance » [traduction libre]. Cependant, la mauvaise utilisation, et notamment la surutilisation, joue un rôle déterminant dans l'émergence de la RAM chez les humains comme en agriculture (OMS,

2012b; Laxminarayan *et al.*, 2013; Holmes *et al.*, 2016). De nombreux facteurs influent sur la contraction, la persistance et la transmission de microbes résistants aux antimicrobiens chez les humains, les animaux et dans l'environnement, notamment le manque d'accès à de l'eau propre, des réseaux d'égouts ouverts (et non fermés), des pratiques sous-optimales de contrôle des infections dans le système de santé, la fourniture insuffisante d'antimicrobiens et de diagnostics et la forte densité de population (Holmes *et al.*, 2016).

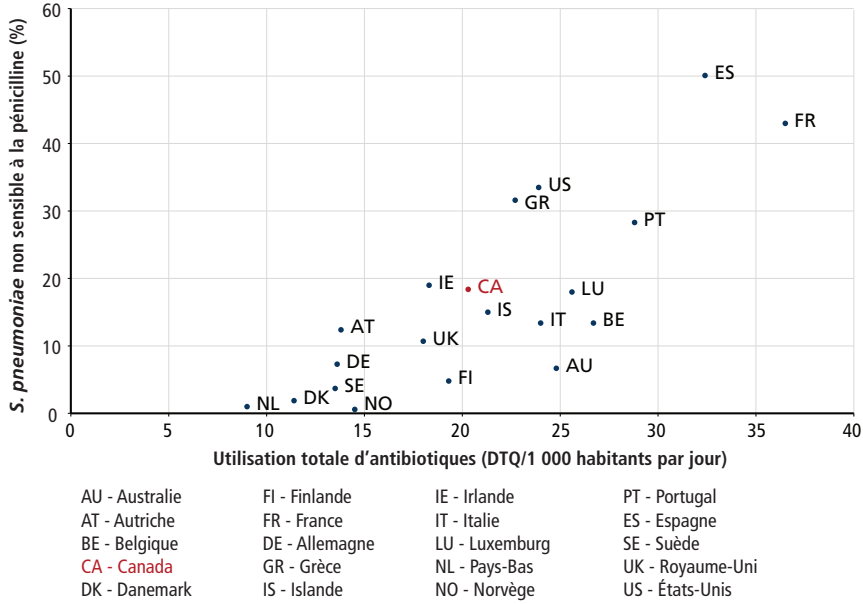
2.1.1 UAM sur les humains menant à la RAM chez les humains

Il existe des données claires prouvant que l'UAM sur les humains conduit à l'accroissement de la résistance des microbes qui affectent ces mêmes humains. Par exemple, dans leur examen de l'utilisation et de la résistance en Europe, Goosens *et al.* (2005) constatent que les pays qui emploient le plus une certaine catégorie d'antibiotiques (selon la dose thérapeutique quotidienne (DTQ[3]) par 1 000 habitants administrée aux patients en soins externes) affichent également un taux plus élevé de résistance à un antibiotique particulier de cette catégorie. Des corrélations significatives ont été relevées pour les quatre organismes étudiés, la plus grande concernant la non-susceptibilité de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (résistance intermédiaire et élevée) à la pénicilline et à l'utilisation de pénicilline. Albrich *et al.* (2004) ont observé des résultats similaires dans leur examen de l'utilisation par les patients en soins externes d'antibiotiques et le taux de non-susceptibilité à la pénicilline de *S. pneumoniae* dans 20 pays (figure 2.2). Plus récemment, la Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis s'est aussi penchée sur l'association entre UAM et RAM en Europe (JIACRA, 2017). Des associations positives significatives ont été relevées entre l'UAM et la RAM pour certaines combinaisons d'antimicrobiens et de bactéries, notamment entre la fluoroquinolone et *E. coli* et entre les carbapénèmes et la polymyxine et *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). À une moindre échelle, on trouve dans les hôpitaux des données probantes de lien entre l'utilisation et la résistance pour certaines espèces de bactéries et d'antimicrobiens (p. ex. ceftazidime et bacille Gram négatif) (Lopez-Lozano *et al.*, 2000).

Dans certains cas, mais pas toujours, la baisse de l'utilisation d'un antibiotique en particulier a entraîné le déclin du taux de résistance (Enne, 2009). En Finlande, la réduction des ordonnances de macrolide (une catégorie d'antibiotiques) a conduit à une baisse significative de la fréquence de la résistance à l'érythromycine de *S. pneumoniae* (Seppälä *et al.*, 1997). De même, en Islande, une diminution de l'utilisation de la pénicilline a mené à une réduction de la résistance à la

3 La dose thérapeutique quotidienne est une « mesure normalisée de l'usage des médicaments chez les humains [qui] permet de faire des comparaisons entre les populations » (ASPC, 2017a). Se reporter à cette même publication pour en savoir plus ce terme.

pénicilline des pneumococcies (Austin *et al.*, 1999) et en Israël, la diminution de la prescription de quinolone a été associée à une baisse de la résistance d'*E. coli* à la quinolone (Gottesman *et al.*, 2009). Cependant, en Suède, la baisse de la prescription de triméthoprime n'a pas été associée à un effet quelconque sur la résistance d'*E. coli* au triméthoprime (Sundqvist *et al.*, 2009) et au Royaume-Uni, la diminution de 97 % de la prescription de sulfaméthoxazole a été accompagnée d'une hausse de la prévalence de la résistance d'*E. coli* aux sulfamides (Enne *et al.*, 2001).



Adapté avec la permission d'Albrich *et al.* (2004)

Figure 2.2

Corrélation entre l'utilisation de la pénicilline et la prévalence de *S. pneumoniae* non sensible à la pénicilline

Il y a une corrélation positive entre l'utilisation totale de pénicilline chez les patients cliniques externes dans un pays, mesurée par la dose thérapeutique quotidienne (DTQ) pour 1 000 habitants par jour, et la proportion d'isolats de *S. pneumoniae* non sensibles (c'est-à-dire présentant une résistance intermédiaire à élevée) à la pénicilline.

Si l'UAM est liée à la RAM, il n'est pas simple d'établir une relation causale entre la fréquence de la résistance et l'utilisation des antimicrobiens chez les humains. Des chercheurs ont modélisé la relation à l'aide de modèles de génétique des populations et de données épidémiologiques (Austin *et al.*, 1999), tandis que d'autres ont étudié la relation entre la RAM et l'UAM pour un organisme et un antimicrobien donnés (Seppälä *et al.*, 1997; Monnet *et al.*, 1998; Bronzwaer

et al., 2002; JIACRA, 2017), mais il n'existe pas de relation claire pour toutes les bactéries et tous les antimicrobiens. L'absence de relation universelle entre l'utilisation et la résistance n'est pas surprenante en raison de la complexité des facteurs qui influent sur l'action de différents antimicrobiens contre différents pathogènes bactériens et sur le développement et la propagation de la résistance. De plus, JIACRA (2017) constate une relation épidémiologique complexe entre la résistance et de nombreux autres facteurs outre l'UAM; cette complexité peut découler du fait qu'un médicament donné et la résistance de certaines espèces de bactéries ne sont pas toujours associés de façon significative. Parmi les autres facteurs, on peut citer la résistance à d'autres antimicrobiens (corésistance), les déplacements d'humains, les transferts de patients entre différents milieux de soins, l'importation et le commerce d'aliments et d'animaux vivants (à l'intérieur des pays et entre les pays) et l'exposition d'animaux et d'humains aux antimicrobiens par l'entremise de l'environnement (JIACRA, 2017).

2.1.2 UAM sur les animaux menant à la RAM chez les humains

L'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation et sur les animaux de compagnie peut conduire à l'apparition de la RAM chez les humains par diverses voies directes et indirectes. Webb *et al.* (2017) proposent plusieurs exemples de la façon dont l'UAM dans la production d'animaux destinés à l'alimentation contribue à la sélection et à la dissémination des déterminants de la résistance atteignant les populations humaines. Fait important, une des études examinées par Webb *et al.* (2017) a montré comment l'utilisation chez les animaux contribuait à la résistance à la colistine, un antibiotique de troisième ligne maintenant classé comme un antimicrobien d'importance critique (OMS, 2016a). Dans les pays comme le Canada, qui disposent généralement d'une eau potable traitée et d'un système d'égout et où la plupart des gens ont peu ou pas de contact avec les animaux producteurs de nourriture, la transmission de bactéries résistantes de source agricole s'effectue principalement par les aliments et par contamination de la viande lors de l'abattage et de la transformation (McEwen et Collignon, 2018). Il peut aussi y avoir transmission indirecte de bactéries résistantes aux humains à partir de fruits et de légumes contaminés par le fumier ou l'eau d'irrigation (McEwen et Collignon, 2018).

L'utilisation sur les animaux de ferme des mêmes antimicrobiens que ceux employés pour traiter les infections humaines augmente la probabilité que les pathogènes humains acquièrent une résistance ou une résistance croisée (Shea, 2003; Tang *et al.*, 2017). Déterminer qu'une infection suit l'exposition à des bactéries résistantes dépend de facteurs complexes concernant l'hôte, le pathogène et le milieu, ce qui limite la compréhension de l'ampleur avec laquelle l'UAM sur les animaux (et la RAM qui en découle) touche les humains. Cependant, on dispose de bonnes données probantes illustrant la contribution de l'UAM sur les animaux à la RAM des pathogènes humains grâce à des

études sur les bactéries intestinales humaines provenant d'animaux destinés à l'alimentation (p. ex. *Campylobacter jejuni*, *Enterococcus faecium* et *E. coli*, *Salmonella enterica* non typhoïdique) et sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) associé aux bovins (Cameron et McAllister, 2016). Une étude commandée par l'OMS a aussi montré comment l'UAM sur les animaux a « contribué à la sélection — et au transfert qui s'en est suivi — des déterminants de la résistance chez les humains à partir des animaux destinés à l'alimentation » [traduction libre] pour les streptothricines, les glycopeptides et la colistine (Webb *et al.*, 2017).

Ce sont les données sur *Salmonella* Heidelberg (*S.* Heidelberg) résistante au ceftiofur chez les poulets et les humains qui offrent les indices directs les plus clairs de l'effet de l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation sur la RAM chez les humains (Dutil *et al.*, 2010; Seiffert *et al.*, 2013; McEwen et Collignon, 2018). Le ceftiofur fait partie des céphalosporines de troisième génération, des antimicroibiens bêta-lactamines à large spectre énormément utilisés sur les humains comme sur les animaux (p. ex. céfotaxime ou ceftriaxone en médecine humaine et ceftiofur pour les animaux destinés à l'alimentation) (McEwen et Collignon, 2018) et classés comme antimicrobiens d'importance critique par l'OMS (OMS, 2016a). Il est parfois employé dans les thérapies de masse sur les animaux destinés à la consommation (McEwen et Collignon, 2018) et la résistance à cet antibiotique crée une résistance croisée à la ceftriaxone, un antimicrobien de première ligne utilisé pour traiter la salmonellose grave chez l'humain (Dutil *et al.*, 2010). Le Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PICRA) (Deckert *et al.*, 2015) a montré une forte corrélation entre la résistance au ceftiofur des contaminants bactériens indicateurs de *S.* Heidelberg et d'*E. coli* dans les produits de poulet prélevés dans des magasins de détail et *S.* Heidelberg résistante au ceftiofur chez les humains (Dutil *et al.*, 2010). La réduction volontaire de l'utilisation du ceftiofur dans les écloseries a été suivie d'une baisse de la résistance au ceftiofur d'*E. coli* chez les poulets de détail et de *S.* Heidelberg chez les poulets de détail et les humains (Dutil *et al.*, 2010; McEwen et Collignon, 2018). Conséquence de ces constatations, en 2014, les Producteurs de poulet du Canada ont interdit l'utilisation préventive du ceftiofur et d'autres antimicrobiens d'importance critique contre les maladies bactériennes du poulet (McEwen et Collignon, 2018) et en 2018, ils ont étendu cette interdiction à l'utilisation préventive d'antimicrobiens de haute importance (catégorie II du système de catégorisation de Santé Canada) (PPC, 2019).

L'UAM sur les animaux de compagnie peut aussi contribuer à la RAM chez les humains, mais peu d'études se sont penchées sur cette relation. La RAM des pathogènes des animaux de compagnie a tendance à augmenter, ce qui

pose problème en raison des contacts étroits entre ces animaux et les gens (Wieler *et al.*, 2011). Depuis environ 2000, on assiste à l'émergence rapide et à la prolifération mondiale de *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline (SPRM) — un pathogène commun chez les chiens — difficile à traiter car multirésistant (Perreten *et al.*, 2010; McCarthy *et al.*, 2014). La hausse de la prévalence de SPRM a donné l'alarme chez les vétérinaires, ce qui prouve la nécessité de porter une plus grande attention à la RAM et à l'amélioration du contrôle des infections chez les animaux de compagnie (Lloyd, 2012). On possède également des données probantes que *Staphylococcus pseudintermedius* a un impact sur la santé humaine : on a relevé 24 cas de ce pathogène concernant les humains sur une période de 2 ans dans la Région sanitaire de Calgary, dont 3 résistants à la méticilline (Somayaji *et al.*, 2016).

Si la contribution de l'UAM sur les animaux à la RAM chez les humains n'a pas été quantifiée avec précision, de récentes recherches se sont intéressées à la façon dont la restriction de l'utilisation influe sur le taux de résistance. Deux examens systématiques commandés par l'OMS ont évalué si une limitation de l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation réduirait la présence de bactéries résistantes chez ces animaux, et chez les humains (Tang *et al.*, 2017; Scott *et al.*, 2018). Tang *et al.* (2017) ont analysé 13 études portant sur les résultats concernant la RAM chez les populations humaines à la suite d'une intervention qui a restreint l'UAM chez les animaux; ils ont constaté une baisse de 24 % de la RAM par rapport aux groupes de contrôle. Les auteurs relèvent que l'effet global de la réduction de l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation sur les résistomes (gènes résistants aux antibiotiques) chez les animaux et les humains reste inconnu (Tang *et al.*, 2017). Le deuxième examen systématique — narratif et ne constituant donc pas une méta-analyse — a conclu que limiter l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation réduit la RAM chez ces mêmes animaux et probablement chez les humains, mais les auteurs n'ont pas pu quantifier l'ampleur de cet effet (Scott *et al.*, 2018).

Il faut toutefois se montrer prudent lorsque l'on attribue l'origine des pathogènes résistants affectant les humains à l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation. Par exemple, on a présumé qu'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (un type d'ERV) a éclos dans les hôpitaux européens à cause de l'utilisation d'un glycopeptide, l'avoparcine, comme stimulateur de croissance du bétail sur ce continent (Kahn, 2017). L'interdiction en Europe l'avoparcine en 1997 a entraîné une chute considérable du taux de cette bactérie chez les cochons et les poulets, mais dans les hôpitaux, le taux varie énormément d'un pays à l'autre. Dans certains pays, comme les Pays-Bas et la Suède, il est uniformément bas, alors qu'il fluctue et a augmenté dans d'autres, comme la Belgique, Chypre, l'Allemagne et la Grèce. Le séquençage génomique complet a montré que

les souches d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine chez les animaux de ferme européens sont distinctes de celles infectant les patients humains hospitalisés (Kahn, 2017).

2.1.3 Les antimicrobiens présents dans l'environnement peuvent mener à la RAM chez les humains

De nombreux pathogènes, ainsi que les antimicrobiens utilisés pour les traiter, sont d'origine environnementale, puisque le sol et autres milieux abritent des populations de bactéries extrêmement diverses (McEwen et Collignon, 2018). Il existe des exemples de résistance à un certain nombre d'antimicrobiens des bactéries environnementales isolées d'un sol à l'origine dépourvu d'antimicrobiens ainsi que de zones qui n'ont pas été exposées aux antimicrobiens modernes (Holmes *et al.*, 2016). L'environnement naturel peut donc jouer un rôle important comme réservoir et source de résistance (Martinez, 2009; Berendonk *et al.*, 2015). On craint que les gènes de résistance et les résidus d'antimicrobiens dans l'environnement puissent avoir un effet sur la santé humaine, mais des données plus certaines sont nécessaires pour comprendre s'il y a un lien et leur contribution relative à la RAM chez les humains.

Des inquiétudes particulières ont été soulevées concernant les antibiotiques que l'on retrouve dans les environnements naturels à proximité des zones agricoles (You et Silbergeld, 2014). Les causes de contamination environnementale aux antimicrobiens incluent l'UAM dans les cultures. Bien que l'intensité de l'UAM dans les cultures soit très faible, l'application des antimicrobiens peut accroître le risque de contamination environnementale. Généralement, les antimicrobiens sont appliqués aux cultures en fine brume, dont une partie peut s'établir dans le sol ou dériver et se répandre ailleurs (McManus, 2014). Cependant, un certain nombre d'études ayant examiné l'utilisation de la septromycine en aérosol dans des vergers ont constaté que cette application ne changeait pas la structure de la communauté bactérienne ou n'accroissait pas l'abondance des gènes de résistance dans ces vergers (McManus, 2014). Toutefois, l'épandage de fumier sur les terres cultivées vient également ajouter des antimicrobiens dans l'environnement (Levy et Marshall, 2004).

Les antimicrobiens sont aussi utilisés dans l'élevage piscicole (aquaculture). Ils sont principalement inclus dans la nourriture donnée aux poissons, ce qui fait qu'ils sont consommés à la fois par les poissons en santé et les poissons malades; selon certaines estimations, jusqu'à 30 % de la nourriture médicamentée non consommée se dépose sur les sédiments au-dessous et autour des sites aquacoles (Sapkota *et al.*, 2008; Pelletier *et al.*, 2009; Rodgers et Furones, 2009). Sur les antimicrobiens ingérés, environ 80 % se retrouvent « dans l'environnement

sous forme non absorbée dans les excréments ou, après absorption, dans l'urine et autres sécrétions » [traduction libre] (Armstrong *et al.*, 2005; Cabello *et al.*, 2013). Les antimicrobiens absorbés et non absorbés dans l'environnement peuvent rester dans les sédiments et dans les eaux environnantes pendant de longues périodes. De nombreuses études montrent une hausse de la fréquence des bactéries résistantes trouvées à proximité des fermes aquacoles utilisant des antimicrobiens, ce qui porte à croire à une relation causale (p. ex. Dang *et al.*, 2007; Gordon *et al.*, 2007; Suzuki, 2010).

Certains éléments génétiques et déterminants de la résistance sont partagés entre « les bactéries aquatiques, les pathogènes du poisson et les pathogènes humains, et semblent provenir des bactéries aquatiques » [traduction libre] (Cabello *et al.*, 2013). Par conséquent, on dispose de certaines données indiquant que l'UAM dans l'aquaculture peut mener à la RAM chez les humains par différentes voies. Par exemple, les données probantes issues de laboratoire et du terrain montrent qu'il y a un transfert de matériel génétique entre les bactéries en milieu aquatique et les pathogènes humains, ce qui lie les réservoirs de résistance aquatiques et terrestres. En plus de la sélection et de la dissémination des bactéries résistantes, « l'utilisation excessive des antimicrobiens en aquaculture peut avoir d'autres effets néfastes sur la santé humaine » [traduction libre] (Cabello *et al.*, 2013). Par exemple, les produits du poisson consommés par les humains peuvent contenir des résidus d'antimicrobiens supérieurs aux valeurs permises et nuire à la flore intestinale humaine. De plus, les personnes travaillant dans les fermes aquacoles et les usines de transformation peuvent être exposées aux antimicrobiens et aux bactéries résistantes (Burridge *et al.*, 2010; Castillo Neyra *et al.*, 2012).

Les données montrent que des gènes résistants aux antimicrobiens sont présents dans les égouts urbains. Hendriksen *et al.* (2019) ont découvert que si les gènes de la RAM sont présents dans les égouts partout dans le monde, leur quantité et leur diversité varient d'une région à l'autre. Globalement, l'abondance prévue de RAM dans les égouts urbains au Canada est faible (Hendriksen *et al.*, 2019). Mais on craint que la libération d'ingrédients pharmaceutiques actifs dans l'environnement durant la fabrication conduise à la RAM. La contamination de l'eau, par exemple, à la suite de la fabrication peut mener à des « concentrations élevées de bactéries résistantes » [traduction libre] (Wellcome Trust, 2018). Il existe aussi des données probantes indiquant que les personnes sont plus à risque d'infection si elles sont exposées à de l'eau à forte teneur en bactéries résistantes que si elles ne le sont pas. Ce qui n'est pas clair, cependant, c'est l'importance des déchets manufacturiers dans la contamination de l'environnement (Wellcome Trust, 2018).

2.2 L'UTILISATION DES ANTIMICROBIENS AU CANADA

Au Canada, les antimicrobiens sont principalement utilisés sur les humains et les animaux. Après ajustement en fonction de la taille et de la masse moyenne de la population (c.-à-d. selon les mg de médicament/kg d'animal ou d'humain), environ 1,5 fois plus d'antimicrobiens étaient utilisés chez les animaux que chez les humains au Canada en 2016[4] (ASPC, 2017a). La nouvelle réglementation entrée en vigueur en 2018 devrait cependant réduire significativement l'UAM dans l'agriculture animale (section 2.2.2). Cette section décrit brièvement l'utilisation actuelle des antimicrobiens sur les humains (dans le système de santé), les animaux et les autres sources d'alimentation.

2.2.1 Les antimicrobiens sont à la base des soins de santé au Canada

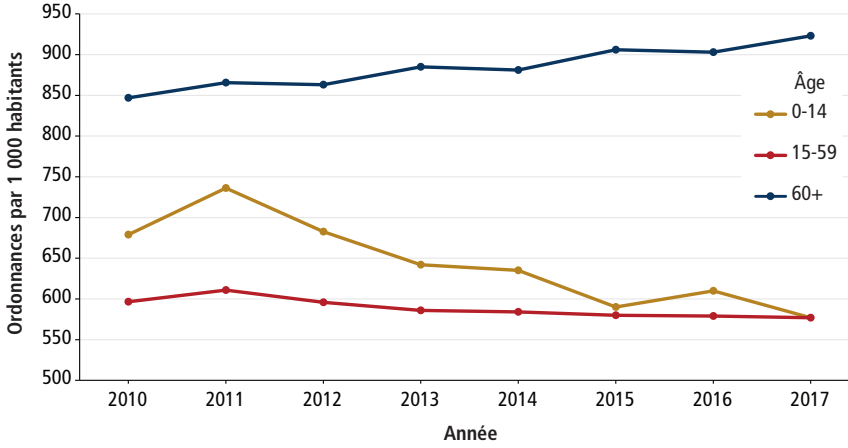
Les antimicrobiens sont un élément essentiel des systèmes de santé partout dans le monde. Ils ont réduit la charge économique, médicale et sociale des maladies infectieuses et sont intégrés à de nombreuses interventions médicales courantes (Davies et Davies, 2010; Smith et Coast, 2012; Laxminarayan *et al.*, 2013). Au Canada, la majorité des antimicrobiens utilisés sur les humains sont disponibles sur ordonnance seulement (ASPC, 2017a). La majeure partie de l'UAM sur les humains s'effectue en milieu communautaire (c.-à-d. par l'intermédiaire d'une pharmacie, sur ordonnance d'un généraliste, d'un dentiste ou d'un autre professionnel de la santé); 92 % de la DTQ en 2016 a été délivrée par les pharmacies, contre 8 % achetée par les hôpitaux (ASPC, 2017a).

En 2015, la population canadienne a déposé plus de 25 millions d'ordonnances d'antibiotiques dans les pharmacies (ICIS, 2018c). C'est chez les adultes (15 à 59 ans), suivies des enfants (0 à 14 ans) que le taux global d'ordonnances étaient les plus faibles. Les personnes âgées (60 ans et plus) présentent, et de loin, le taux le plus élevé, lequel a légèrement augmenté entre 2010 et 2017. Le taux d'ordonnances pour les enfants a notablement baissé depuis 2010 et était approximativement égal au taux pour les adultes en 2017 (ASPC, 2017a). La figure 2.3 illustre ces taux mesurés par les antimicrobiens délivrés par les pharmacies canadiennes entre 2010 et 2017.

En 2015, le nombre d'ordonnances d'antibiotiques au Canada, mesuré selon la DTQ, par 1 000 habitants par jour était approximativement égal à la moyenne des pays de l'OCDE (ICIS, 2019a). Le taux canadien est toutefois plus de

4 Cette estimation n'inclut pas le volume d'antimicrobiens utilisés en aquaculture (section 2.1.3) et sous-estime donc l'UAM totale dans l'élevage.

deux fois celui des Pays-Bas, le pays de l'OCDE affichant la plus faible DTQ prescrite. Cependant, le Canada est une fédération hétérogène de provinces et de territoires et l'UAM y est variable. Par exemple, les DTQ par habitant délivrées dans les pharmacies communautaires au Québec et dans les territoires est environ la moitié de celle délivrée à Terre-Neuve-et-Labrador, la province présentant l'UAM la plus forte (ASPC, 2016a).



Source des données : ASPC, 2017a, 2018a

Figure 2.3

Modes d'utilisation des antimicrobiens par groupe d'âge, 2010–2017

Antimicrobiens dispensés par les pharmacies canadiennes en milieu communautaire, mesurés par le nombre d'ordonnances par 1 000 habitants. Depuis 2010, le taux d'ordonnances a légèrement augmenté pour les personnes âgées (60 ans et plus), légèrement baissé pour les adultes (15–59 ans) et considérablement diminué pour les enfants (0–14 ans).

2.2.2 Les antimicrobiens sont utilisés sur les animaux destinés à l'alimentation et sur d'autres sources d'alimentation

L'UAM ne se limite pas aux populations humaines. Comme il est noté à la section 2.1.2, de nombreux antimicrobiens sont employés sur les animaux de production alimentaire, dont beaucoup sont étroitement apparentés, voire identiques, à ceux utilisés pour traiter les infections humaines (OMS, 2017c; McEwen et Collignon, 2018). Le Canada est une grande source de production alimentaire pour les marchés nationaux et internationaux et compte environ 19 fois plus d'animaux destinés à l'alimentation que d'habitants (ASPC, 2016a). Traditionnellement, chez ces derniers, les antimicrobiens sont utilisés pour prévenir les maladies, stimuler la croissance (même en l'absence de maladie) et traiter les infections bactériennes (Page et Gautier, 2012; ASPC, 2014b, 2017a). En 2014, le Canada se classait au septième rang parmi les 27 pays intégrés

à la Surveillance européenne de la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption Network) pour les ventes d'antimicrobiens destinés aux animaux, ajustées selon la population et le poids (ASPC, 2016a).

En 2016, environ 1 million de kilogrammes d'antimicrobiens importants sur le plan médical (AIM) ont été distribués à des fins commerciales par les entreprises membres de l'Institut canadien de la santé animale, mais depuis 2010, la quantité de ces antimicrobiens par kilogramme d'animal a baissé de 11 % (ASPC, 2017a). Sur la distribution totale, 99 % de l'UAM concerne les animaux de production alimentaire et 1 % les animaux de compagnie. Nombre d'antibiotiques couramment utilisés, comme la tétracycline, la pénicilline, les macrolides et les sulfamides, sont employés à la fois en médecine humaine et en médecine vétérinaire au Canada (Page et Gautier, 2012; ASPC, 2017a).

Un changement de paradigme concernant l'utilisation des antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation a conduit une modification de la réglementation fédérale. Cette modification, entrée en vigueur en 2018, devrait réduire la quantité d'antimicrobiens utilisés sur les animaux de production alimentaire au pays pour trois raisons. Premièrement, les AIM ne peuvent plus être utilisés pour stimuler la croissance, seulement pour traiter ou prévenir les maladies (GC, 2018). Deuxièmement, la réglementation étend les exigences de fabrication correspondant aux bonnes pratiques de fabrication concernant les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) à tous les IPA vétérinaires. Les pharmaciens et les vétérinaires qui préparent des médicaments doivent détenir une licence d'établissement pour les produits pharmaceutiques lorsqu'ils importent des AIM. La brèche introduite par la formulation « d'importation pour son usage personnel » de la réglementation précédente a aussi été comblée. Troisièmement, tous les AIM utilisés au Canada sur les animaux destinés à l'alimentation doivent désormais être prescrits par un vétérinaire (GC, 2018). Les mécanismes et les méthodes qui seront employés pour la surveillance et l'étalonnage de l'UAM en vertu de la nouvelle réglementation sont en cours de discussion. La réglementation dans l'Union européenne va toutefois plus loin et limite l'utilisation prophylactique à un seul animal (au lieu de groupes d'animaux) (PE, 2018).

Les antimicrobiens sont également employés en agriculture végétale, bien que moins couramment que sur les animaux destinés à l'alimentation (Williams-Nguyen *et al.*, 2016); cependant, les données canadiennes sur le sujet sont rares. Selon les estimations de la quantité totale d'antimicrobiens utilisés sur les cultures, ces substances ne sont pas une source majeure d'UAM (p. ex. aux

États-Unis en 2011, 13 542 tonnes métriques d'antimicrobiens ont été utilisées sur les animaux destinés à l'alimentation, alors que seulement 36 l'ont été sur les cultures, soit 0,3 % de l'usage agricole total) (FDA, 2014).

Comme il est noté à la section 2.1.3, les antimicrobiens ont également un usage thérapeutique et prophylactique en aquaculture (Cabello *et al.*, 2013). On dispose cependant de peu de renseignements sur l'UAM et sur la RAM dans ce secteur (Tusevljak *et al.*, 2013). L'UAM en aquaculture au Canada et dans les pays comparables est généralement restreinte afin d'éviter l'emploi d'antimicrobiens également importants sur le plan médical pour les humains (Cabello *et al.*, 2013). Cependant, plusieurs auteurs relèvent un manque de données sur les catégories d'antimicrobiens utilisés en aquaculture dans ces pays parce que la plupart des organismes de réglementation ne recueillent pas ces renseignements (Sapkota *et al.*, 2008; Burridge *et al.*, 2010). Seuls le Danemark et la Norvège disposent d'un programme de surveillance de l'UAM qui porte sur l'aquaculture (le DANMAP et le NORM-VET, respectivement) (DANMAP, 2017; NORM/NORM-VET, 2017), bien que la Colombie-Britannique déclare le nombre de grammes totaux d'antimicrobiens utilisés en aquaculture, quelle que soit la catégorie de médicament (p. ex. MPO, 2017). La quantification de l'UAM en aquaculture se heurte à d'autres difficultés : l'ampleur et l'étendue géographique de l'industrie, la diversité des méthodes utilisées et le grand nombre d'espèces de poissons et de crustacés concernées (Cabello *et al.*, 2013). La collecte de données sur l'UAM est aussi compliquée par les types de propriétés (unité familiale, propriété de village, petites entreprises, conglomérats internationaux) (Cabello *et al.*, 2013) et par les différences de réglementation entre le fédéral, les provinces et territoires, qui ne facilitent pas l'échange de données (Burridge *et al.*, 2010).

2.3 LES INFECTIONS RÉSISTANTES AUX TRAITEMENTS AU CANADA

Les infections bactériennes contribuent notablement à la charge de maladie au Canada. Ces infections peuvent être contractées dans le cadre des soins (infections associées aux soins de santé, IASS), Gravel *et al.* (2007b) relevant que les patients contractent une IASS selon un taux de 1 pour 10 congés d'hôpital. Les infections bactériennes peuvent toutefois également être contractées dans la communauté.

2.3.1 Utilisation de l'approche du syndrome clinique

Une des premières tâches du comité d'experts a été d'estimer la charge d'infections résistantes au Canada. Pour cela, il a eu besoin d'une méthode de classification des infections. Si les études et les rapports sur la RAM portent

souvent sur les pathogènes causaux (p. ex. organismes prioritaires de l'ASPC), cette démarche met l'accent sur la biologie plutôt que sur les personnes infectées. Comme le comité était chargé d'analyser les incidences socioéconomiques de la RAM, il cherchait une démarche qui liait à la fois les professionnels de la santé s'efforçant de détecter, traiter et prévenir les infections microbiennes et les gens qui supportent la charge de maladies causées par ces infections. Pour cette raison, il a décidé d'examiner la RAM par le biais des symptômes d'infection et donc, a choisi une approche par syndrome. Celle-ci lui a permis de tirer pleinement parti de l'expertise de ses membres en ce qui a trait à la présentation, au diagnostic et au traitement des maladies au Canada.

Les syndromes sont utilisés pour décrire un groupe de symptômes associés qui se déclarent généralement à un endroit défini du corps. Ils peuvent être causés par un pathogène unique, mais plus fréquemment, ils sont le résultat de plusieurs pathogènes. En bref, c'est le syndrome qui est visible au cabinet du médecin ou à l'hôpital, pas un pathogène en particulier. Cela dit, l'approche par syndrome ne néglige pas l'importance des pathogènes et des médicaments utilisés pour les traiter; elle les examine simplement par le prisme de l'individu (c.-à-d. par les symptômes qu'il présente). Cette approche reconnaît que toutes les personnes atteintes d'un syndrome donné auront les mêmes pathogènes causaux, mais aussi qu'un même pathogène peut causer une diversité de syndromes. Les syndromes peuvent également avoir des incidences variables, selon les caractéristiques du patient, notamment son âge, les traitements aux antimicrobiens qu'il a déjà subis et son état de santé général.

Le comité d'experts a décidé d'examiner les syndromes pouvant être provoqués par des bactéries et qui ont les répercussions les plus grandes sur la mortalité et la morbidité au Canada. Si cette méthode ne repose pas directement sur les pathogènes causaux, elle inclut les pathogènes les plus pertinents par l'examen des syndromes ayant les incidences les plus graves. Le comité a tout d'abord défini neuf syndromes cliniques importants au Canada : les infections gastro-intestinales bactériennes (IGB), les infections sanguines, les infections intra-abdominales (IIA), les infections musculosquelettiques (IMS), la pneumonie, les infections transmises sexuellement (ITS), les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), la tuberculose et les infections des voies urinaires (IVU). Il a également déterminé un dixième syndrome important, les infections à *Clostridium difficile* (ICD). Bien que ces dernières puissent être considérées comme des IGB, elles se distinguent des autres syndromes cliniques. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) est naturellement résistante à de nombreux antimicrobiens (Bloomfield et Riley, 2016) et est presque toujours contractée pendant ou après un traitement antimicrobien (Barbut et Petit, 2001). Pendant le traitement, les antimicrobiens perturbent la flore intestinale normale, ce qui lui permet de

s'établir et de proliférer dans le côlon (Barbut et Petit, 2001). Les personnes atteintes d'une infection résistante aux traitements étant plus enclines à nécessiter l'administration d'antimicrobiens multiples ou sur une longue période (par comparaison avec les personnes atteintes d'une infection sensible), la RAM augmente le risque d'acquisition d'une infection à *C. difficile*. Comme toutes les bactéries, *C. difficile* peut aussi évoluer pour acquérir une résistance relative à l'UAM, et contribuer ainsi à une infection.

Si ces 10 syndromes ne concernent pas tous des microbes résistants infectant la population canadienne, selon l'expérience des membres du comité, ils représentent la majorité des cas. Chacun de ces syndromes peut être contracté en établissement de soins ou en milieu communautaire. Il y a un chevauchement entre ces syndromes cliniques et les syndromes causés par les organismes résistants aux antimicrobiens prioritaires définis par l'ASPC et l'OMS (tableau 2.1). La troisième colonne du tableau 2.1 montre qu'un même organisme peut causer différents syndromes et qu'un syndrome donné peut être causé par différents organismes. Les détails de certains des organismes pouvant conduire aux 10 syndromes cliniques importants sont fournis dans ce tableau, ci-dessous.

Tableau 2.1

Organismes prioritaires du Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) de l'ASPC et de l'OMS

Organismes prioritaires de premier ordre de l'ASPC	Organismes prioritaires du GLASS (OMS)	Syndromes cliniques importants du comité d'experts
Clostridium difficile		*Infection à Clostridium difficile (ICD)*
Organismes produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)	*Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*	Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB) Pneumonie Infection intra-abdominale (IIA) Infection des voies urinaires (IVU) Infection de la peau et des tissus mous (IPTM)

suite à la page suivante

Organismes prioritaires de premier ordre de l'ASPC	Organismes prioritaires du GLASS (OMS)	Syndromes cliniques importants du comité d'experts
Organismes producteurs de carbapénémase (*Acinetobacter* spp. et Enterobacteriaceae spp.)	*Acinetobacter baumannii* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*	Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB) Pneumonie Infection sanguine Infection intra-abdominale (IIA) Infection des voies urinaires (IVU) Infection de la peau et des tissus mous (IPTM)
Enterococcus spp.		Infection sanguine Infection intra-abdominale (IIA) Infection musculosquelettique (IMS) Infection des voies urinaires (IVU)
Neisseria gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*	Infection transmise sexuellement (ITS)
Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* de groupe A) et *pneumoniae*	*Streptococcus pneumoniae*	Pneumonie Infection de la peau et des tissus mous (IPTM) Infection musculosquelettique (IMS)
Salmonella spp.	*Salmonella* spp.	Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB)
Staphylococcus aureus	*Staphylococcus aureus*	Infection sanguine Infection intra-abdominale (IIA) Infection musculosquelettique (IMS) Infection de la peau et des tissus mous (IPTM)
Mycobacterium tuberculosis		Tuberculose
Campylobacter spp.		Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB)
	Shigella spp.	Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB)

Source des données : ASPC, 2017a; OMS, 2017a

Il y a un important chevauchement entre les organismes définis par l'ASPC et l'OMS comme particulièrement liés à la RAM. De plus, les organismes cernés par l'ASPC et l'OMS sont souvent la cause des 10 syndromes cliniques importants définis par le comité d'experts.

Voici une brève description des 10 syndromes cliniques importants; leur incidence, leur résistance, leur mortalité et leur morbidité sont examinées à la section 2.3.2.

Infections gastro-intestinales bactériennes (IGB)

Les IGB sont causées par une bactérie pathogène présente dans l'intestin, qui provoque la gastro-entérite et l'inflammation des voies gastro-intestinales et peut toucher l'estomac et l'intestin. Leurs symptômes comprennent des vomissements, des crampes abdominales intenses, la fièvre et la diarrhée. Ces infections sont la plupart du temps causées par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Les causes courantes d'infection sont les espèces de *Shigella* (provenant de l'eau contaminée), *Salmonella enterica* (provenant du bœuf, de la volaille, des produits laitiers et des œufs contaminés), *Campylobacter jejuni* (provenant du bœuf, du porc et de la volaille contaminés) et *E. coli* (provenant du bœuf et de légumes contaminés) (Heredia et García, 2018).

Infections sanguines

Les infections sanguines surviennent lorsque des bactéries pénètrent dans le sang (bactériémie). Ces bactéries entraînent fréquemment une réponse immunitaire (sepsie) produisant des symptômes tels que la fièvre, des tremblements et l'hypotension. Les chocs septiques sont un sous-ensemble de sepsies produisant une hypotension persistante et sont associés à une forte mortalité (Singer *et al.*, 2016). Les bactéries peuvent infecter le sang à la suite de complications d'autres infections (comme la pneumonie), durant une intervention chirurgicale ou à cause de cathéters et autres corps étrangers insérés dans les veines ou les artères. Les infections sanguines sont une cause importante de « morbidité et de mortalité consécutives à une maladie infectieuse à travers le monde » [traduction libre] (Laupland et Church, 2014).

Infections à *Clostridium difficile* (ICD)

Comme nous l'examinons plus haut, toutes les ICD sont causées par la même bactérie (*C. difficile*) et se produisent souvent à la suite d'un traitement antimicrobien. *C. difficile* est naturellement résistante à de nombreux antimicrobiens. Les symptômes des ICD s'étendent d'une diarrhée légère à des complications plus graves, comme la colite (Barbut et Petit, 2001). Si autrefois, les ICD étaient largement contractées dans les établissements de santé, depuis ces 20 dernières années, les cas d'origine communautaire sont de plus en plus courants (Bloomfield et Riley, 2016).

Infections intra-abdominales (IIA)

Les IIA sont des infections de la cavité abdominale dues à des bactéries pathogènes. Ce type d'infection n'est pas compliqué lorsqu'il touche un seul organe, mais le devient lorsqu'il se répand au-delà de l'organe d'origine, dans l'espace péritonéal, résultant en une inflammation du péritoine ou en un abcès (Walkty et Karlowsky, 2012).

Infections musculosquelettiques (IMS)

Les IMS sont des infections des muscles et des os dues par des bactéries pathogènes. Elles comprennent l'ostéomyélite (infection bactérienne des os), la myosite (infection bactérienne des muscles) et l'arthrite septique (infection bactérienne des articulations). Les complications de ces types d'infections peuvent entraîner la morbidité à long terme (Fayad *et al.*, 2007).

Pneumonie

La pneumonie est une infection d'un ou des deux poumons provoquée par des bactéries, des virus ou des champignons. S'il existe d'autres maladies respiratoires importantes au Canada, la pneumonie est responsable de la vaste majorité des occurrences de maladies respiratoires d'origine microbienne. Ce rapport se concentre sur la pneumonie bactérienne, qui est le type le plus courant de pneumonie chez les adultes. La plupart des pneumonies au Canada sont traitées avec des antimicrobiens. En 2016, environ 80 % des diagnostics de pneumonie ont été suivis d'une recommandation de traitement antimicrobien (ASPC, 2017a).

Infections transmises sexuellement (ITS)

Les ITS se répandent par l'activité sexuelle. Dans certains cas, elles ne causent pas initialement de symptôme, ce qui peut augmenter le risque de transmission. Plus de 30 bactéries, virus et parasites différents peuvent être transmis durant des relations sexuelles (OMS, 2019b). Les symptômes incluent des écoulements génitaux, des ulcères et des douleurs pelviennes. Les effets négatifs des ITS sont souvent principalement ressentis par les femmes et les très jeunes. Par exemple, les infections gonococciques chez les femmes qui sont mal ou pas traitées peuvent causer de graves complications, comme l'atteinte inflammatoire pelvienne, l'infertilité, la grossesse extra-utérine, la naissance prématurée, un faible poids à la naissance ou la conjonctivite gonococcique néonatale (infection oculaire due à la transmission de la gonorrhée de la mère à son enfant pendant la grossesse ou l'accouchement ou immédiatement après la naissance) (Eschenbach *et al.*, 1975; Donders *et al.*, 1993; Skerlev et Čulav-

Košćak, 2014; Heumann *et al.*, 2017). Les ITS bactériennes comprennent la chlamydia, la gonorrhée, le mycoplasme et la syphilis (mais pas le VIH). Dans ce rapport, le comité d'experts utilise la gonorrhée comme ITS représentative.

Infections de la peau et des tissus mous (IPTM)

Les IPTM découlent de l'infection microbienne de la peau et des structures porteuses. Elles se présentent sous diverses formes, de la cellulite (zone rouge et gonflée de peau infectée) à la fasciite nécrosante (infection qui détruit la peau et le muscle sous-jacent) (Ki et Rotstein, 2007). Les IPTM peuvent être simples — résulter d'une seule bactérie et infecter une zone localisée — ou compliquées, quand plusieurs bactéries sont présentes dans la zone infectée et mènent à une inflammation systémique. Entre 7 et 10 % des patients hospitalisés sont atteints d'IPTM, lesquelles sont particulièrement courantes dans les services d'urgence (Ki et Rotstein, 2007).

Tuberculose

Comme les ICD, la tuberculose est causée par une seule bactérie (*Mycobacterium tuberculosis*). Si elle peut toucher n'importe quelle partie du corps, elle s'attaque généralement aux poumons, sous forme d'infection respiratoire (ASPC, 2017a). La tuberculose peut être latente (lorsqu'une personne est infectée, mais que la bactérie est inactive, et ne montre alors aucun symptôme et n'est pas contagieuse) ou active (lorsqu'elle peut être transmise aux autres et que la personne présente des symptômes). Les symptômes de la tuberculose active sont la toux, la toux accompagnée de sang, des douleurs à la poitrine, la perte de poids, la fatigue, la fièvre et des sueurs et tremblements nocturnes (CDC, 2019). Si la tuberculose n'est pas courante au Canada, elle constitue un grave problème dans certaines communautés (p. ex. chez les Inuits, dans le Nord (ITK, 2018)).

Infections des voies urinaires (IVU)

Les IVU peuvent toucher n'importe quelle partie du système urinaire (reins, urètre, vessie et uretères). Elles sont réparties en deux groupes : infections des voies urinaires inférieures (confinées à la vessie) et infections des voies urinaires supérieures (pyélonéphrite — infection du rein) et sont compliquées ou non (Foxman, 2010). Les symptômes des IVU sont une sensation de brûlure lorsqu'on urine, des envies pressantes fréquentes et intenses d'uriner, une douleur et une pression dans le bas du dos ou de l'abdomen, une urine décolorée ou dégageant une odeur bizarre et la fièvre ou des tremblements. Le diagnostic repose sur une combinaison de symptômes urinaires et d'une culture d'urine dans laquelle se développe un agent pathogène des voies

urinaires à une concentration supérieure à un seuil donné (Foxman, 2010). Chez les populations vieillissantes, les IVU sont les infections bactériennes les plus fréquentes (Nicolle, 2013).

2.3.2 La RAM provoque un nombre significatif d'infections et de décès au Canada

Pour chaque syndrome clinique important, le comité d'experts a utilisé des données publiées pour estimer la fréquence à laquelle ces infections se produisent (incidence), le pourcentage d'infections résistantes à un ou plusieurs antimicrobiens de première ligne (résistance) (tableau 2.2), le pourcentage d'infections conduisant à un décès (mortalité) et la durée du séjour en hôpital (morbidité) (tableau 2.3). Ces estimations sont détaillées à l'appendice A. L'expertise des membres du comité d'experts a été essentielle pour déterminer les publications pertinentes et pour s'assurer que ces valeurs soient cohérentes avec l'expérience clinique canadienne.

Les antimicrobiens de première ligne sont les antimicrobiens prescrits en premier lieu pour un syndrome particulier. Le comité d'experts constate que ce qu'on considère comme un antimicrobien de première ligne pour un syndrome donné varie selon l'endroit, l'historique du patient et l'époque. Par exemple, si la résistance à un antimicrobien particulier devient relativement commune, les médecins cesseront de prescrire ce médicament (section 2.3.3) et un patient ayant un historique d'infection peut se voir prescrire un traitement différent de celui d'un autre patient qui en est à sa première infection. Le comité relève qu'en raison de la prescription adaptative, il est difficile de déterminer ce qui est considéré comme un antimicrobien de première ligne et a donc clairement défini les antimicrobiens considérés à l'appendice A. Lorsque c'était possible, il s'est servi des données canadiennes pour établir ses estimations, mais a eu recours aux données internationales lorsque les données canadiennes étaient insuffisantes. L'expertise des membres du comité d'experts a été essentielle pour évaluer les données internationales à retenir afin de garantir qu'elles étaient approximativement cohérentes avec le contexte canadien. Le fait que le comité ait dû recourir à des données internationales souligne les importantes lacunes en la matière de la surveillance canadienne des syndromes cliniques importants. Combler ces lacunes serait profitable au ciblage des efforts concernant la RAM au Canada et permettrait de mesurer l'efficacité des interventions visant à réduire l'incidence et la résistance des infections.

L'incidence, la résistance et la mortalité ont été utilisées pour évaluer le nombre d'infections, d'infections résistantes et de décès en 2018, d'après la population totale du Canada (StatCan, 2018d) (tableau 2.2 et 2.3). Ces estimations sont

uniques en ce qu'elles portent particulièrement sur le Canada, s'appuient sur de solides données probantes et bénéficient de la vaste expérience clinique du comité d'experts. Elles offrent un instantané des incidences actuelles sur la santé de la RAM au Canada et aident à déterminer les coûts hospitaliers de la résistance (chapitre 3) et les coûts pour l'économie (chapitre 4). Sur les 10 syndromes cliniques importants, les IPTM étaient de loin les infections les plus courantes en 2018, suivies des IVU, des IIA et de la pneumonie. Les infections les plus résistantes sont les IMS et les IPTM.

Le comité d'experts fait remarquer qu'en raison du manque de données de qualité pour tous les paramètres des syndromes, ces valeurs ne doivent pas être considérées comme des chiffres précis, mais plutôt comme des approximations. Premièrement, les taux d'incidence sont fondés sur des diagnostics formels, ce qui signifie que seules les infections confirmées sont utilisées pour produire les estimations données au tableau 2.2[5]. Dans certains cas (IIA, pneumonie et IVU), seules les infections liées à l'hospitalisation sont comprises dans les estimations; cela signifie que de nombreuses infections en sont exclues. Par exemple, de nombreuses personnes souffrant d'une IGB en milieu communautaire ne cherchent pas à se faire soigner et leur état n'est donc jamais formellement diagnostiqué. Le taux de mortalité pour certains des syndromes répertoriés au tableau 2.3 est probablement supérieur à ce qu'il serait si toutes les infections étaient prises en considération. Ceci est dû au fait que les infections qui ne mènent pas à une hospitalisation ne sont souvent pas déclarées, alors que les patients atteints d'une infection aiguë finissent souvent à l'hôpital, comme ceux souffrant d'autres problèmes de santé concomitants graves. Le critère utilisé pour la morbidité et la prolongation du séjour hospitalier ne tient pas compte de facteurs tels que les jours de travail perdus en raison d'une infection qui ne nécessite pas d'hospitalisation[6]. Le comité précise également que les taux estimés aux tableaux 2.2 et 2.3 sont tirés de populations, de zones géographiques, d'années et de tailles d'échantillon diverses (appendice A). L'expertise des membres du comité d'experts a donc été cruciale pour garantir la validité de ces estimations approximatives pour le contexte canadien contemporain et pour combler les lacunes lorsqu'aucune valeur issue de publications n'était disponible.

5 Les estimations de l'incidence peuvent être plus précises pour les ITS (modélisées par la gonorrhée), la tuberculose et les ICD, car ces trois infections sont à déclaration obligatoire à l'échelle nationale (GC, s.d.).

6 La prolongation du séjour hospitalier a été utilisée pour mesurer la morbidité pour toutes les infections, sauf les ITS, pour lesquelles on s'est servi d'estimations des années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (AVAI). La raison de l'utilisation d'un critère différent est fournie à l'appendice A.

Tableau 2.2

Estimations du nombre d'infections et d'infections résistantes associées aux 10 syndromes cliniques importants au Canada en 2018

Syndrome	Incidence*		Résistance‡		Source(s)
	Taux (pour 100 000 hab.)	Cas†	Taux (%)	Cas	
Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB)	55	20 382	15	3 057	Vrbova *et al.*, 2012; ASPC, 2017a
Infection sanguine	91,4	33 872	9,3	3 150	Laupland *et al.*, 2007a; Laupland *et al.*, 2008b; Laupland *et al.*, 2008c; Laupland *et al.*, 2013
Infection à *Clostridium difficile (ICD)*	109,2	40 468	11,58	4 686	Levy *et al.*, 2015; PCSIN, 2018
Infection intra-abdominale (IIA)	287,3	106 470	22,4	23 849	Edelsberg *et al.*, 2008; ICIS, 2013; Sartelli *et al.*, 2013
Infection musculosquelettique (IMS)	104	38 541	34,8	13 412	Sarkissian *et al.*, 2016; Miller et Polgreen, 2019
Pneumonie	248	91 906	22,1	20 311	Ye *et al.*, 2008; Jain *et al.*, 2015
Infection transmise sexuellement (ITS)	55	20 382	3,40	693	ASPC, 2017a
Infection de la peau et des tissus mous (IPTM)	1073	397 642	32,0	127 245	Borgundvaag *et al.*, 2013; Miller et Polgreen, 2019
Tuberculose	4,9	1 816	8,1	147	LaFreniere *et al.*, 2019a; LaFreniere *et al.*, 2019b
Infection des voies urinaires (IVU)	613	227 171	23,9	54 294	Zilberberg & Shorr, 2013; Koningstein *et al.*, 2014; ICIS, 2018a
Total pour le Canada¶	**2 641**	**980 000**	**25,6**	**250 000**	

Résumé du nombre d'infections et d'infections résistantes associées aux 10 syndromes cliniques importants au Canada en 2018. Les taux d'infection et de résistances utilisés pour ces calculs sont également fournis. Les détails sur la façon dont ces taux ont été calculés se trouvent à l'appendice A. *Les taux d'incidence sont fondés sur les valeurs relevées dans les publications pour les infections confirmées et sont donc probablement sous-estimés. Pour trois syndromes (infection intra-abdominale, pneumonie et infection des voies urinaires), seules les infections liées à l'hospitalisation sont incluses dans les estimations — voir l'appendice A pour en savoir plus. †Calculé à partir de *Estimations de la population, trimestrielles* pour le troisième trimestre de 2018 (StatCan, 2018d). ‡Les taux de résistance sont estimés à l'aide des données disponibles et de l'expertise des membres du comité d'experts — voir l'appendice A pour en savoir plus. ¶Le total des cas canadiens a été arrondi en raison de l'incertitude entourant les estimations.

Tableau 2.3

Estimations du nombre de décès et de la morbidité associés aux infections résistantes pour les 10 syndromes cliniques importants au Canada en 2018*

Syndrome	Mortalité totale†		Mortalité additionnelle‡		Morbidité additionnelle§		Source(s)
	Taux (%)	Décès	Taux (%)	Décès	LSH (jours par infection)	LSH total (jours)	
Infection gastro-intestinale bactérienne (IGB)	0,1	3	0,04	1	2,33	7 124	Marano *et al.*, 2000 cités dans Travers et Barza, 2002; Smith *et al.*, 1999; Nelson *et al.*, 2004; Varma et al., 2005
Infection sanguine	20,0	630	7	221	10,6	33 391	Laupland *et al.*, 2007a; Laupland *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Thampi *et al.*, 2015; ASPC, 2017a
Infection à *C. difficile* (ICD)	4,5	211	2,45	115	13,6	63 733	Levy *et al.*, 2015; Leal, 2019
Infection intra-abdominale (IIA)	9,5	2 266	8,2	1 956	4,6	109 707	Edelsberg *et al.*, 2008
Infection musculosquelettique (IMS)	2,8	376	1,72	231	5	67 062	Al-Nammari *et al.*, 2007; Sarkissian *et al.*, 2016; Miller et Polgreen, 2019
Pneumonie	10,2	2 072	1,8	366	1,33	27 014	Lambert *et al.*, 2011; Zilberberg *et al.*, 2017
Infection transmise sexuellement (ITS)	0,1	1	0,1	1	1,5	1 040	Ebrahim *et al.*, 2005
Infection de la peau et des tissus mous (IPTM)	1,4	1 781	0,5	636	2	1,4	Weigelt *et al.*, 2010

suite à la page suivante

Syndrome	Mortalité totale[†]		Mortalité additionnelle[‡]		Morbidité additionnelle[§]		Source(s)
	Taux (%)	Décès	Taux (%)	Décès	LSH (jours par infection)	LSH total (jours)	
Tuberculose	4,6	7	0	0	76,5	11 252	Marks *et al.*, 2016; Ronald *et al.*, 2016
Infection des voies urinaires (IVU)	12,4	6 732	3,5	1 900	5,6	304 045	Zilberberg et Shorr, 2013
Total pour le Canada[¶]	**5,6**	**14 000**	**2,2**	**5 400**	**3,5**	**880 000**	

Résumé de la mortalité et de la morbidité associées aux 10 syndromes cliniques importants au Canada en 2018. Les taux de mortalité totale, de mortalité additionnelle (concernant les infections sensibles) et de morbidité utilisés pour ces calculs sont également fournis. Les détails sur la façon dont ces taux ont été calculés se trouvent à l'appendice A. *Calculé à partir du nombre d'infections résistantes au traitement du tableau 2.2. [†]Le *taux de mortalité totale* correspond à la mortalité due aux infections résistantes. Il est probable que les taux de mortalité soient surestimés, car les infections qui ne sont pas formellement diagnostiquées ou qui ne conduisent pas à une hospitalisation sont moins susceptibles de conduire à la mort. [‡]Le *taux de mortalité additionnelle* correspond aux décès supplémentaires découlant d'une infection résistante (c.-à-d. à la différence de taux par rapport aux infections sensibles). [§]La *morbidité additionnelle* a été calculée à l'aide de la longueur du séjour hospitalier (LSH) pour tous les syndromes, sauf les ITS, pour lesquelles on s'est servi d'estimations de l'année de vie ajustée en fonction de l'incapacité (AVAI), et les IGB qui ne sont pas des ICD, pour lesquelles on a utilisé le nombre de jours avec diarrhée. [¶]Les totaux de décès et la LSH ont été arrondis en raison de l'incertitude entourant les estimations.

Les estimations présentées au tableau 2.3 prouvent que la RAM est déjà un grave problème au Canada et qu'elle a d'importants effets négatifs sur la santé. Si on se base sur les 10 syndromes cliniques importants, la population du Canada a contracté au moins 250 000 infections résistantes en 2018[7]et plus de 14 000 décès ont été causés par des infections résistantes aux soins de première ligne (figure 2.4). De plus, 5 400 décès, soit presque 15 par jour, pourraient être considérés comme directement attribuables à la RAM elle-même. Autrement dit, ces 5 400 personnes ne seraient pas mortes si leur infection avait été sensible. Ces résultats portent à croire que 4 décès sur 10 à la suite d'une infection résistante ne se seraient pas produits si l'infection n'avait pas été résistante (figure 2.4). La RAM était donc en 2018 la cause déterminée d'à peine moins de décès au Canada que la maladie d'Alzheimer en 2016 (StatCan, 2019).

Selon les estimations du comité d'experts, le taux de mortalité moyen des infections résistantes est de 5,6 %, comparé à 4,1 % pour les infections sensibles. En 2018, on a recensé près de 730 000 infections bactériennes relatives aux 10 syndromes importants au Canada sensibles aux antimicrobiens de première ligne. Ces infections étaient la cause attribuable de décès d'à peine moins de 30 000 personnes. Cependant, si toutes ces infections avaient été résistantes aux antimicrobiens de première ligne, plus de 10 000 *autres* personnes seraient mortes au pays.

Fait notable, ce n'est pas parce qu'une infection est résistante aux antimicrobiens de première ligne qu'il n'y a pas de traitement. Dans la plupart des cas, il existe des antimicrobiens pour traiter les infections résistantes (p. ex. thérapies de deuxième ligne) si le premier traitement échoue. En dépit de cela, comme on l'a vu, les infections résistantes ont un taux de mortalité supérieur aux infections sensibles. Cela est probablement dû aux complications consécutives au délai nécessaire pour acquérir un traitement efficace, ce délai pouvant être la conséquence d'un besoin accru d'autres procédures (p. ex. intervention chirurgicale) lorsque l'infection ne répond pas au traitement (Cosgrove, 2006). Les délais pour un traitement efficace peuvent être particulièrement problématiques dans le cas de patients souffrant d'un autre problème de santé qui les rend plus sensibles aux infections (section 5. 1).

La morbidité actuelle des infections résistantes est également élevée : on estime qu'elles ont provoqué la perte de 880 000 jours (soit plus de 2 400 ans) en 2018. Les répercussions actuelles et futures possibles de la RAM sur les coûts des soins de santé et sur l'économie sont étudiées aux chapitres 3 et 4, respectivement.

7 Le nombre d'infections et d'infections résistantes au Canada est probablement sous-estimé, car les estimations concernant les syndromes ne tiennent compte que des cas qui ont entraîné un séjour à l'hôpital.

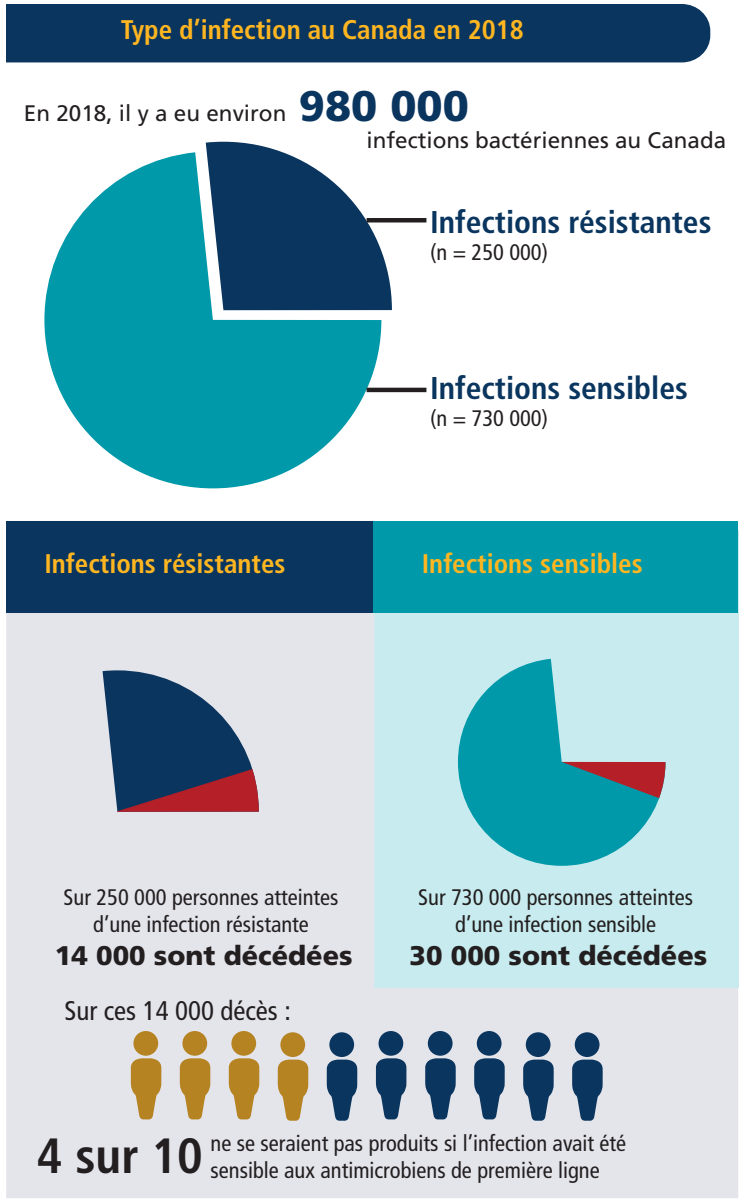


Figure 2.4

Résistance et mortalité des infections bactériennes au Canada pour les 10 syndromes cliniques importants

Le comité d'experts estime qu'en 2018, à peine moins de 1 million d'infections bactériennes ont conduit à un des 10 syndromes importants au Canada. Environ un quart de ces infections était résistantes aux antimicrobiens de première ligne. Cette même année, on estime qu'environ 4 personnes sur 10 décédées d'une infection résistante auraient survécu si leur infection avait été sensible aux antimicrobiens de première ligne.

2.3.3 Les taux de résistance sont en hausse

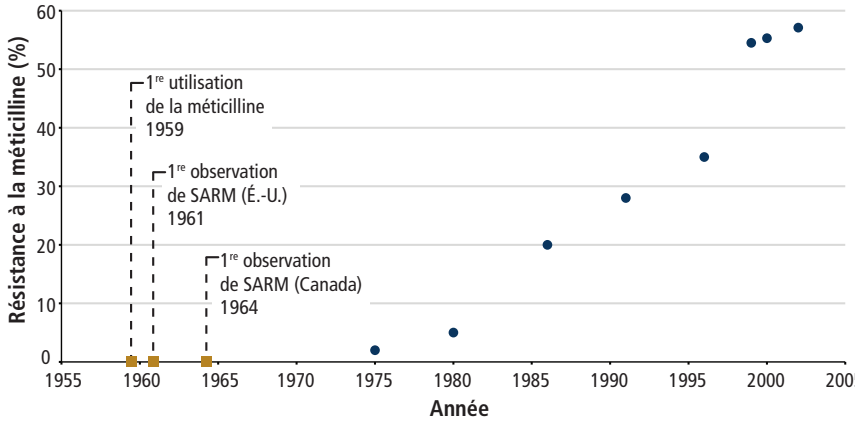
D'après les recherches menées par le comité d'experts, le taux moyen de résistance aux antimicrobiens de première ligne au Canada était de 26 % en 2018. Cela signifie qu'une infection bactérienne sur quatre est déjà résistante au premier choix de traitement antimicrobien. Ce degré de résistance n'est pas propre au Canada, l'OCDE (2018a) a constaté que la résistance moyenne dans les pays du G20 était d'environ 30 % en 2015.

Le taux de résistance *moyen* ne dit pas tout, puisque le taux de résistance aux infections est inférieur pour certaines bactéries, alors que pour d'autres, il est significativement supérieur. Par exemple, une étude réalisée sur des patients atteints d'une IPTM purulente aiguë s'étant présentés aux urgences hospitalières et dans des centres de soins au Canada a révélé que 32 % des infections étaient dus à SARM[8] (au lieu de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, ou SASM) (Borgundvaag *et al.*, 2013). De plus, il existe déjà des infections, telles que la gonorrhée multirésistante (la deuxième au rang des ITS les plus courantes au Canada), pour lesquelles le système de soins canadien utilise déjà les traitements antibiotiques de dernier recours (OMS, 2017d; Smyczek *et al.*, 2019). Selon certains, en l'absence de nouveaux agents efficaces pour traiter la gonorrhée résistante, l'accroissement de la résistance peut « conduire à une situation qui nous rappelle l'époque où il n'y avait pas d'antibiotiques et pas de traitement efficace pour cette maladie » [traduction libre] (Dillon *et al.*, 2015).

Les taux de résistance aux antibiotiques de première ligne présentés au tableau 2.2 correspondent aux meilleures estimations actuelles d'après les recherches et l'évaluation du comité d'experts, mais ils sont sans aucun doute appelés à évoluer. Si les recommandations de traitement ne changent pas (c.-à-d. si les mêmes antimicrobiens continuent à être prescrits comme traitement de première ligne), on peut s'attendre à ce que ces taux augmentent graduellement. On dispose de données prouvant que lorsqu'un antimicrobien est utilisé fréquemment, la résistance augmente et peut rapidement se propager. Par exemple, on a observé que le taux de résistance de *S. aureus* à la pénicilline (qui fut le premier traitement de première ligne contre les infections causées par cette bactérie) a atteint 25 % pour les IASS à peine 6 ans après que ce médicament a été introduit durant la Seconde Guerre mondiale. Bien qu'il a fallu plus longtemps à la résistance à la pénicilline pour se propager aux infections à *S. aureus* contractées dans la communauté (de 15 à 20 ans pour atteindre une résistance de 25 %), en 30 ans, le taux de résistance globale a considérablement augmenté, pour s'établir à 80 % (Chambers, 2001).

8 *S. aureus* résistant aux antibiotiques antistaphylococciques bêta-lactamines (p. ex. méticilline, oxacilline et céfazoline) (ASPC, 2017a).

Face à l'accroissement du taux de résistance à la pénicilline, de nouveaux antibiotiques ont été mis en service à plus grande échelle. SARM est apparu moins de deux ans après l'introduction de la méticilline aux États-Unis et est devenu une bactérie répandue en à peine quelques années (Ventola, 2015), et a continué à se propager (figure 2.5). Au milieu des années 1980, on estimait que la prévalence de SARM (par rapport à SASM) aux États-Unis était de 5 à 10 % dans les gros centres médicaux urbains et était inférieure à 5 % ailleurs (Chambers, 2001). Dans les années 1990, le taux de SARM dans les petits hôpitaux des États-Unis avait atteint 20 % et en 1998, il approchait 50 % dans certaines unités de soins intensifs. En 2001, on estimait que le taux de SARM dans les hôpitaux des États-Unis avait atteint 50 % et on s'attendait à un taux semblable en milieu communautaire (Chambers, 2001). Les données sur la résistance de *S. aureus* pour le Canada suivent une tendance similaire. Si le taux global d'infection à SARM et de colonisation de *S. aureus* dans les hôpitaux canadiens était à peine inférieur à 1 % en 1995, en 2003, il avait cru à près de 10,5 % (ASPC, 2005), soit la même vitesse d'augmentation que celle observée aux États-Unis. Le comité d'experts n'a pas pu trouver de données canadiennes plus récentes sur la résistance des isolats de *S. aureus*, ce qui souligne une importante lacune de recherche au pays.



Source des données : Farkas-Himsley *et al.* (1964); CDC (1997); NNIS System (1999); Chambers (2001); NNIS System, (2001, 2003); et Cimolai (2010)

Figure 2.5

Évolution du taux de résistance à la méticilline de *S. aureus* dans les hôpitaux des États-Unis

La méticilline a commencé à être utilisée pour le traitement de *S. aureus* en 1959. Des isolats de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) contracté en hôpital ont été observés pour la première fois seulement deux ans après aux États-Unis et en 1964 au Canada. À partir de la fin des années 1970, le taux de résistance a grimpé constamment aux États-Unis.

La résistance aux traitements de ligne suivante de *S. aureus* inquiète également. Les premiers isolats de *S. aureus* entièrement résistants à la vancomycine — l'antibiotique généralement utilisé pour traiter SARM — ont été détectés aux États-Unis en 2002 (CDC, 2002). On retrouve également des cas de *S. aureus* à sensibilité réduite à la vancomycine, laquelle est plus fréquemment observée que la résistance complète (McGuinness *et al.*, 2017). Si l'augmentation des taux de résistance sur plusieurs décennies est généralement manifeste, sur un plus court terme et pour une période plus récente, on dispose également de plusieurs exemples d'augmentation du taux de résistance des bactéries à certains antimicrobiens au Canada. Parmi les exemples, citons *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) résistante à la tétracycline, à la ciprofloxacine et à l'érythromycine et *E. coli* résistante à la streptomycine et au triméthoprime/sulfaméthoxazole (ASPC, 2017a).

Ces exemples prouvent comment les taux de résistance aux antimicrobiens augmentent avec le temps. Il est donc hautement probable que la résistance aux antimicrobiens de première ligne concernant les syndromes cliniques importants ira en augmentant. Pour cette raison, dans les chapitres suivants, dans lesquels le comité d'experts présente un modèle quantifiant les incidences économiques futures de la RAM, les simulations utilisent les taux de résistance actuels (c.-à-d. ceux établis au tableau 2.2) et des taux supérieurs de 40 % d'ici à 2050. Étant donné la trajectoire passée des taux de résistance, le comité a confiance qu'une résistance de 40 % aux antimicrobiens de première ligne d'ici à 2050 est raisonnable et pourrait même sous-estimer la RAM dans le futur.

2.4 CONCLUSION

Le problème croissant de la RAM doit être examiné de façon globale afin de pouvoir brosser un portrait complet de ses causes et de ses conséquences. Au Canada, les antimicrobiens sont utilisés partout et sont précieux dans les soins de santé et en agriculture. Mais leur usage provoque la résistance, notamment à cause d'une mauvaise utilisation, et notamment d'une utilisation excessive. Les effets de la RAM sont déjà importants au Canada, où des gens meurent d'infections résistantes. S'appuyant sur des données relatives à la résistance et sur 10 syndromes cliniques importants au Canada, le comité des experts estime que 5 400 décès en 2018 au pays pourraient être attribuables à la RAM, laquelle a également fait en sorte que les patients ont passé 900 000 jours de plus à l'hôpital. En plus de ces graves incidences sur la santé, les infections résistantes ont aussi des coûts monétaires très élevés. Dans le chapitre suivant, le comité d'experts estime les coûts actuels et futurs de la RAM pour le système de santé canadien.

3

Coûts hospitaliers de la résistance aux antimicrobiens au Canada

- Estimation des coûts hospitaliers des infections résistantes aux antimicrobiens
- Les coûts de la RAM pour le système de soins canadiens
- Conclusion

3 Coûts hospitaliers de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Principales constatations

Les infections résistantes aux antimicrobiens ont coûté environ 18 000 $ par patient en 2018.

Les infections résistantes aux traitements les plus courantes, soit les infections de la peau et des tissus mous, les infections des voies urinaires, la pneumonie et les infections intra-abdominales, représentent environ 91 % des coûts hospitaliers causés par la RAM.

Le surcoût de la RAM pour le système de santé canadien est estimé à 1,4 milliard de dollars pour 2018, soit environ 0,6 % des dépenses de santé nationales. Ce montant est approximativement égal à l'ensemble des frais d'hôpital de Terre-Neuve-et-Labrador ou de médecin au Manitoba.

D'après le modèle économique du comité d'experts, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure au taux d'aujourd'hui de 26 % ou atteint 40 % d'ici à 2050, les coûts hospitaliers annuels pour le Canada seront de 6 à 8 milliards, respectivement.

En 2050, la RAM pourrait constituer près de 1 % des dépenses de santé canadiennes si elle atteint 40 %. Ce montant est approximativement égal à l'ensemble des frais d'hôpital du Canada atlantique ou de médecin au Québec.

Les antimicrobiens ont fait économiser au système de santé canadien 4,1 milliards de dollars en 2018. Si la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteint 40 % d'ici à 2050, leur échec pourrait coûter cumulativement au système de santé près de 120 milliards de dollars.

Les Canadiens ont été hospitalisés plus de 3 millions de fois en 2018 et environ 1 patient sur 10 a contracté une infection (Gravel *et al.*, 2007a; Gravel *et al.*, 2007b; ICIS, 2019b). Les antimicrobiens font partie intégrante des soins de santé. Par exemple, ils sont administrés aux femmes qui accouchent par césarienne, aux patients avant une intervention chirurgicale du genou ou de la hanche et aux personnes qui suivent une chimiothérapie contre le cancer. Selon les estimations du comité d'experts, en 2018, il y a eu près de 1 million d'infections bactériennes à la suite d'une admission clinique pour les 10 syndromes cliniques importants (tableau 2.2). Environ 26 % de ces infections — soit environ 250 000 — étaient résistantes aux antimicrobiens de première ligne. Les infections résistantes sont déjà un problème au Canada et si les taux de pathogènes résistants continuent à augmenter, la pérennité financière du système de santé sera de plus en plus menacée. Ce chapitre

examine les coûts des infections associées aux soins de santé (IASS) — qu'on estimait à 80 000 en 2018 — à partir des estimations calculées par un éventail d'études. Le comité d'experts y évalue, au moyen d'un modèle économique, les coûts hospitaliers de la RAM en 2050 selon trois scénarios de résistance.

3.1 ESTIMATION DES COÛTS HOSPITALIERS DES INFECTIONS RÉSISTANTES AUX ANTIMICROBIENS

Les infections résistantes sont plus difficiles à traiter, nécessitent des séjours hospitaliers plus longs et des antibiotiques et autres thérapies à plus long terme (Gandra *et al.*, 2014) et donc, davantage de soins de la part du personnel hospitalier. Comme le notent Valiquette *et al.* (2014), « bien qu'il soit difficile d'estimer [...] les dépenses attribuables à la gestion des infections nosocomiales [acquises en établissement de santé], à la surutilisation et la mauvaise utilisation des antimicrobiens et aux infections [acquises dans la communauté] dues à des bactéries multirésistantes sont élevées » [traduction libre]. Pourtant, même si l'on connaît la pression imposée aux soins de santé et la nécessité croissante de réduire les dépenses, relativement peu d'études ont examiné les coûts de la RAM au Canada. Pour réaliser cet examen, le comité d'experts a analysé six études canadiennes et une douzaine d'études internationales estimant les coûts hospitaliers de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), de l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), des bactéries Gram négatif productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)et des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Ces études ont été déterminées au moyen d'une recherche itérative et les membres du comité les ont approuvées en s'appuyant sur leur expertise. Collectivement, elles révèlent une variété d'estimations de coûts (en raison de la diversité des méthodes) pour plusieurs populations de patients et endroits.

Étant donné cette diversité, le comité n'a pas simplement utilisé la moyenne des différentes études pour établir ses estimations des coûts des infections résistantes au Canada. Il a plutôt pris en considération toutes les études, puis s'est servi du jugement d'expert de ses membres pour établir les valeurs qui représentaient le mieux les coûts moyens des IASS bactériennes résistantes au Canada. Les estimations bactériennes ont ensuite été converties en estimation de coûts pour les 10 syndromes importants que le comité a définis à la section 2.3. Les estimations qui suivent sont fondées sur les coûts hospitaliers (section 3.1.2)[9] et ne tiennent pas compte des coûts non hospitaliers, pour lesquels les données sont limitées.

9 Sauf mention contraire, les valeurs indiquées dans ce chapitre ont été converties en dollars canadiens de 2018 à l'aide des taux de change annuels et du calculateur d'inflation de la Banque du Canada.

3.1.1 Le coût moyen des infections bactériennes résistantes dans les hôpitaux est estimé à 18 000 $

Les trois bactéries résistantes aux antimicrobiens les plus courantes rencontrées dans les hôpitaux canadiens sont SARM, l'ERV et les bactéries Gram négatif productrices de BLSE (Valiquette *et al.*, 2014; ASPC, 2017a). Mais malgré la baisse de leur incidence, les ICD (qui peuvent être soit sensibles soit résistantes) causent plus d'infections dans la population canadienne que ces bactéries (ASPC, 2017a). La plupart des estimations des soins de santé sont réalisées pour une bactérie en particulier et dans le contexte hospitalier. La raison en est que les données sur la morbidité, la mortalité et les coûts hospitaliers liés aux traitements sont relativement faciles à extraire et que les hôpitaux ont plus de probabilité de mettre en œuvre des changements en réponse aux renseignements évalués à l'échelle de l'hôpital. Toutefois, les estimations des coûts hospitaliers présentent des écarts en raison de la variabilité de la morbidité et de la mortalité selon le pathogène et le syndrome qu'il cause. Par exemple, la charge de mortalité et de morbidité pour un patient atteint d'une infection sanguine peut-être différente selon le pathogène causal (p. ex. SARM et ERV). Toutes choses étant égales par ailleurs, un patient atteint d'une infection sanguine causée par SARM peut séjourner à l'hôpital durant une période différente, recevoir une thérapie antimicrobienne différente et subir des complications différentes que si son infection avait été causée par l'ERV. De plus, comme Gandra *et al.* (2014) le soulignent, les estimations actuelles de la charge de maladie provoquée par les bactéries résistantes aux antimicrobiens varie considérablement à cause, par exemple, de l'hétérogénéité des populations étudiées et des groupes de contrôle et différences de virulence et de pathologie des bactéries, de lieu d'infection et de définition de la résistance. Ces limitations rendent difficile l'estimation exacte des coûts des infections bactériennes résistantes, ce qui accroît l'incertitude des évaluations des coûts hospitaliers des syndromes (section 3.1.2).

La majorité des études réalisées à ce jour ont comparé les résultats entre les patients infectés par une bactérie résistante et les sujets de contrôle non infectés sélectionnés en fonction de leur état de santé ou de critères démographiques. Une telle comparaison mesure les coûts d'une infection résistante par rapport aux coûts de la non-infection, ce qui donne des chiffres bien plus élevés que les coûts directement attribuables à la bactérie résistante. Les calculs effectués par le comité d'experts à la section 3. 2 portent sur les coûts des infections résistantes par rapport aux non-infections parce que pour certaines bactéries, ce sont les seules données disponibles.

D'autres études, en revanche, comparent les résultats des patients infectés par une souche de bactérie résistante avec ceux des patients infectés par une souche sensible de la même bactérie. Elles offrent une mesure des coûts

attribuables à la résistance en comparant, par exemple, les infections causées par SARM à celles dues à SASM. Dans certains cas, ces études démontrent que les infections résistantes peuvent entraîner des coûts additionnels élevés. Il est aussi important d'effectuer des ajustements pour les différences de longueur de séjour hospitalier (LSH) avant le déclenchement de l'infection chez les patients atteints d'une infection résistante et dans le groupe de comparaison. Il y a une corrélation directe entre la LSH avant l'infection et ses coûts, la LSH future et la mortalité (Gandra *et al.*, 2014). De plus, il faut faire attention de contrôler la gravité de la maladie avant l'infection et la comorbidité. L'appendice B décrit ce problème et d'autres défis méthodologiques.

Infection à SARM

S. aureus est une bactérie qui provoque des infections dans différentes parties du corps — les symptômes dépendent du lieu de l'infection. Le plus souvent, elle cause des infections légères de la peau, telles que des plaies ou des furoncles. Cependant, elle peut aussi causer une IPTM, une infection sanguine, une pneumonie ou une IMS plus graves. Les infections dues à SARM sont associées à plusieurs syndromes différents et les coûts qu'ils entraînent dépendent de l'emplacement de l'infection et du patient lui-même. Par exemple, l'encadré 3.1 décrit un cas fatal de pneumonie causée par SARM, mais montre aussi comment la même souche bactérienne peut provoquer différents types d'infections chez différentes personnes.

Encadré 3.1

Cas de pneumonie chez un adolescent de l'Ontario après qu'il a contracté une infection à SARM au Texas

En 2006, un élève du secondaire ontarien de 17 ans (patient A) et sa famille ont séjourné chez des parents à Houston, au Texas. Un des parents de l'élève avait récemment souffert d'une infection à SARM. Quelques semaines plus tard, l'adolescent se présenta aux urgences de Scarborough avec de la fièvre, un essoufflement et une toux sèche qui avaient débuté deux jours plus tôt. Il tomba rapidement en détresse respiratoire et en hypotension et fut transféré à l'unité de soins intensifs pour y être intubé et ventilé. Le patient A reçut un diagnostic de pneumonie nécrosante aiguë contractée dans la communauté avec choc septique et fut traité avec six antimicrobiens. Malgré des soins énergiques, il mourut cinq jours après son admission. Un échantillon de fluides de ses poumons révéla une souche de SARM d'origine communautaire nord-américaine courante (CMRSA-10) et le virus de la grippe A. Plusieurs mois après le décès du patient A, son père et sa sœur de 19 ans contractèrent une IPTM causée par SARM. Les auteurs ont formulé l'hypothèse que les membres de la famille ont été colonisés par SARM soit durant leur séjour au Texas soit durant la maladie du patient A.

(Adam *et al.*, 2007)

Les coûts hospitaliers de SARM sont largement estimés dans les publications universitaires. Cependant, ces estimations montrent une grande variation pour les raisons décrites plus haut (p. ex. hétérogénéité des populations étudiées et des groupes de contrôle et différence de virulence des bactéries) et à cause des différences de dépenses de santé entre les pays (OCDE, 2007) et du degré de résistance à l'infection. Par exemple, en Corée du Sud, Joo *et al.* (2013) et Kim *et al.* (2014) estiment les coûts par patient infecté à SARM à 5 809 $ (coûts totaux) et à 13 603 $ (coûts relatifs aux infections sensibles) pour les patients atteints d'une infection sanguine et les patients atteints d'une infection sanguine contractée à l'hôpital, respectivement. Une partie de cet écart provient probablement du fait que les estimations ont été effectuées à partir de populations et d'endroits différents. Nelson *et al.* (2015a) estiment les coûts des infections à SARM chez approximativement 400 000 vétérans des États-Unis hospitalisés à environ 15 309 $ par patient (par comparaison avec les patients non infectés), alors que Shorr (2010) constate que le coût médian pour 87 patients souffrant de pneumonie à SARM est seulement légèrement supérieur (1 489 $) à celui des patients atteints de SASM dans un hôpital de Detroit. Engemann *et al.* (2003) ont constaté dans un hôpital de Caroline du Nord que les coûts hospitaliers médians pour les infections du champ opératoire (ICO, un type d'IPTM) à SARM (188 396 $) étaient significativement supérieurs aux coûts médians des ICO à SASM (107 680 $) et que les patients atteints d'un des deux types d'infections coûtaient notablement plus cher que les patients sans infection (60 081 $). Comme mentionné plus haut, la variation dans les estimations peut être attribuable à la méthode utilisée pour estimer les coûts (p. ex. régression multivariée, appariement par cote de propension ou établissement conventionnel des coûts) (Nelson *et al.*, 2015b).

Le tableau 3.1 résume quatre études canadiennes portant sur des infections à SARM qui présentent les coûts hospitaliers médians par patient. Thampi *et al.* (2015) comparent 58 patients atteints de SARM à 377 patients souffrant de SASM dans quatre hôpitaux de l'Ontario et constatent que les infections sanguines causées par SARM coûtent 21 511 $ par patient, soit une augmentation de 8 223 $ par rapport aux patients souffrant d'une infection sanguine due à SASM. Si on combine ces résultats avec les chiffres semblables relevés par Kim *et al.* (2001) (21 158 $), Goetghebeur (2007) (12 371 $) et Rosner *et al.* (2004) (10 080 $), on obtient un coût moyen par patient infecté par SARM de 16 280 $, ce que le comité d'experts considère comme l'estimation des coûts hospitaliers de cette bactérie au Canada.

Tableau 3.1

Estimations des coûts hospitaliers de SARM, résumé de quatre études canadiennes

Syndrome	Région ou ville	Hôpital	Taille de l'échantillon	Méthode	Année	Coût	Référence
Infection sanguine	Toronto	4	58 SARM 377 SASM	Appariement des cotes de propension; coûts tirés de l'Initiative ontarienne de coût par cas	2007–2010	21 511 $ (coûts totaux) 8 223 $ (comparé aux infections sensibles)	Thampi *et al.*, 2015
Toutes les infections	Toronto	1	20 SARM	Données administratives	1996–1998	21 158 $	Kim *et al.*, 2001
Toutes les infections	Toutes			Examen des publications	Avant 2007	12 371$	Goetghebeur *et al.*, 2007
IPTM	Vancouver, Toronto, Montréal	3	89 SARM	Données administratives, simulation	1997–2000	10 080$	Rosner *et al.*, 2004

Ce tableau compare quatre études canadiennes sur les coûts hospitaliers relatifs aux infections à *Staphylococccus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Les coûts sont affichés en dollars canadiens de 2018.

Tableau 3.2

Estimations des coûts hospitaliers de l'ERV, résumé de cinq études

Définition	Pays	Hôpital	Taille de l'échantillon	Méthode	Année	Coût	Référence
Toutes les infections	Canada (Vancouver)	1	217 cas d'ERV, 1 075 cas sans ERV (contrôle)	Régression logistique	2008–2009	21 185 $ (comparé aux patients hospitalisés sans ERV)	Lloyd-Smith *et al.*, 2013
Infection sanguine — leucémie aiguë	États-Unis	1	15 cas d'ERV, 45 cas de contrôle	Régression appariée	2006–2012	114 492 $ (comparé aux patients atteints de leucémie sans ERV)	Ford *et al.*, 2015
Infection sanguine	Australie	2	116 cas d'ERV, 116 cas de contrôle	Régression par moindres carrés généralisés, cote de propension	2010–2011	31 434 $ (comparé aux infections sensibles)	Cheah *et al.*, 2013
Infection sanguine — greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) autologues	États-Unis	1	Sur les 300 cas totaux; aucune colonisation d'ERV ou infection sanguine = 191, colonisation d'ERV sans infection sanguine = 100, colonisation d'ERV avec infection sanguine = 9, ERV infection sanguine sans colonisation = 0	Appariement et modèle de hasards proportionnels de Cox	2006–2014	7 293 $ (comparé aux patients de GSCH sans ERV)	Ford *et al.*, 2015
Infection sanguine	États-Unis	1	94 cas d'ERV, 182 cas de contrôle	Régression par moindres carrés généralisés; les coûts pour les patients proviennent des dossiers financiers	2002–2003	12 791 $ (coûts totaux) 6 000 $ (comparé aux infections sensibles)	Butler *et al.*, 2010

Ce tableau compare cinq études des coûts des infections à l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). Les coûts ont été convertis en dollars canadiens de 2018.

Infection à l'ERV

Les infections à l'ERV peuvent se produire partout dans le corps, mais elles surviennent principalement dans les voies urinaires, l'abdomen, le sang et le champ opératoire. Si elles sont plus difficiles à traiter que les infections aux entérocoques sensibles, elles sont quelque peu moins courantes que les autres infections bactériennes (HealthLink BC, 2017). Les infections à l'ERV sont associées à un haut degré de mortalité et de morbidité chez les patients qui reçoivent des greffes de moelle osseuse, de foie, de rein et autres (Freitas *et al.*, 2006; Rolston *et al.*, 2007; Linfield *et al.*, 2018).

Une seule étude a estimé les coûts de l'ERV au Canada. Lloyd-Smith *et al.* (2013) ont comparé 217 patients atteints d'ERV à un échantillon aléatoire de 1075 autres patients dans un hôpital de Vancouver. Ils ont constaté que l'ERV augmentait les coûts d'hospitalisation additionnels moyens par patient de 21 185 $ par rapport aux patients hospitalisés ne souffrant pas d'ERV. Comme il s'agit de la seule étude canadienne, le comité d'experts a utilisé cette valeur comme estimation des coûts hospitaliers de l'ERV au Canada.

Le tableau 3.2 résume l'étude de Lloyd-Smith *et al.* (2013) ainsi que quatre autres études réalisées en Australie et aux États-Unis. Cependant, comme pour SARM, il est difficile de comparer les coûts de l'ERV entre les études, car les cinq études résumées dans ce tableau couvrent différents problèmes médicaux (p. ex. leucémie et greffes) et pays (Australie, Canada et États-Unis) et emploient des méthodes différentes. Quoiqu'ils ne soient pas directement comparables, ces travaux laissent penser que les infections à l'ERV sont, en moyenne, plus coûteuses que les infections à SARM. Cette différence peut être due au fait qu'ils portent principalement sur les infections sanguines ou peut indiquer que les coûts réels de traitement des patients atteints d'ERV sont supérieurs.

Tableau 3.3

Estimations des coûts hospitaliers des infections aux BLSE, résumé de quatre études

Définition	Lieu	Hôpital	Taille de l'échantillon	Méthode	Année	Coût	Référence
Infections diverses (patients à haut risque en soins intensifs)	Corée du Sud	1	49 cas résistants, 49 cas de contrôle	Appariement de la propension	2007–2011	2 556 $ (coûts totaux) 719 $ (comparé aux infections sensibles)	Vasudevan *et al.*, 2015
Non-IVU diverses	États-Unis	1	21 cas résistants, 21 cas de contrôle	Appariement de la propension	2001–2004	68 844 $ (coûts totaux) 27 387 $ (comparé aux infections sensibles)	Lee *et al.*, 2006
IVU	8 pays européens	20	643 cas (166 résistants)	Régression multivariée	2013 –2014	7 104 $ (coûts totaux) 955 $ (comparé aux infections sensibles)	Vallejo-Torres *et al.*, 2018
IVU	Espagne	1	60 cas résistants; 60 cas sensibles	Régression multivariée, appariement de propension	2011–2012	5 067 $ (coûts totaux) 1 556 $ (comparé aux infections sensibles)	Esteve-Palau *et al.*, 2015

Ce tableau compare quatre études des coûts des infections aux bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les coûts ont été convertis en dollars canadiens de 2018.

Infection aux BLSE

Les bactéries Gram négatif productrices de BLSE produisent une enzyme, la bêta-lactamase, qui a le pouvoir de rompre les antimicrobiens courants, les rendant inefficaces pour le traitement (c.-à-d. que les bactéries sont résistantes). Les syndromes pouvant être causés par des bactéries productrices de BLSE sont les IVU, les IIA, la pneumonie et les IGB.

La seule étude canadienne portant sur les infections aux BLSE (Chaulk *et al.*, 2014) ne mesure pas les coûts des infections, mais estime plutôt la mortalité sur 30 jours liée à la troisième génération de péritonite bactérienne spontanée (PBS, un type d'IIA) résistante à la céphalosporine dans un hôpital d'Edmonton. Elle révèle que les patients atteints de cirrhose qui contractent une infection résistante présentent environ 5 fois plus de probabilités de mourir dans les 30 jours que les membres d'un groupe de contrôle atteints eux aussi de cirrhose. Le fort taux de mortalité de la PBS peut expliquer le coût moyen additionnel relativement bas par patient (719 $ par rapport aux patients souffrant d'infections sensibles) constaté par une étude menée dans un hôpital de Singapour (Vasudevan *et al.*, 2015). Cette étude et trois autres sont résumées au tableau 3.3 et fournissent une estimation des coûts des IVU et d'autres infections dues aux BLSE. Le comité d'experts a utilisé les coûts hospitaliers moyens par patient atteint d'infection aux BLSE (par rapport aux patients non infectés) tirés de ces études (20 893 $) comme estimation des coûts des infections aux BLSE. Cette estimation est semblable aux estimations concernant les infections à l'ERV.

Tableau 3.4

Estimations des coûts hospitaliers des ICD, résumé de cinq études

Définition	Lieu	Hôpital	Taille de l'échantillon	Méthode	Année	Coût	Référence
ICD liées à l'hospitalisation et contractées en milieu communautaire	Canada	Toutes		Régression linéaire généralisée	2012	13 028 $ (coûts totaux)	Levy *et al.*, 2015
ICD liées à l'hospitalisation	États-Unis (Pennsylvanie)	6	255 ICD comparées à 765 non-ICD	Appariement de la côte de propension, modèle à effets aléatoires	2007–2008	25 822 $ (coûts totaux) 5 361 $ (comparé aux patients hospitalisés sans ICD)	Tabak *et al.*, 2013
ICD liées à l'hospitalisation	États-Unis		1 000 adultes par le modèle de simulation 1 000 fois	Modèle de simulation de calcul	2010	10 869 $ (coûts totaux)	McGlone *et al.*, 2012
ICD liées à l'hospitalisation	États-Unis (New York)	Toutes	3 826 cas d'ICD, 4 849 917 cas de contrôle	Régression linéaire généralisée	2007–2008	37 285 $ (comparé aux patients hospitalisés sans ICD)	Lipp *et al.*, 2012
ICD liées à l'hospitalisation chez les patients atteints de néphropathie, de cancer et de maladie intestinale inflammatoire	États-Unis (Missouri)	74	4 521 cas d'ICD, pas de contrôle indiqué	Appariement de la côte de propension	2005 –2011	6 383 $ (comparé aux patients semblables sans ICD)	Campbell *et al.*, 2013

Ce tableau compare cinq études des coûts des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Les coûts ont été convertis en dollars canadiens de 2018.

ICD

Les ICD sont la cause la plus fréquente de diarrhée infectieuse dans les hôpitaux et dans les établissements de soins de longue durée au Canada et dans les pays comparables (ASPC, 2018b). Elles surviennent souvent conjointement avec d'autres infections résistantes et avec l'usage d'antimicrobiens, qui nuisent à la flore intestinale des patients. À cause de la relation des ICD avec d'autres infections résistantes (comme on l'a vu à la section 2.3.1 pour leur morbidité), l'estimation des coûts totaux examinés ici concerne tous les types d'ICD, qu'elles soient sensibles ou résistantes.

Une récente étude a évalué les coûts des ICD au Canada. Levy *et al.* (2015) ont conçu un modèle économique pour estimer les coûts de la gestion des ICD contractées en hôpital et en milieu communautaire. En 2012, sur environ 37 900 cas, ils ont constaté que les ICD augmentaient les coûts d'hospitalisation moyens de plus de 13 000 $ pour un épisode initial (les coûts étaient même plus élevés pour un épisode récurrent). Les auteurs ont constaté que les coûts des ICD au Canada en 2012 étaient de 281 millions de dollars (en dollars de 2012); 92 % de ces coûts (260 millions) concernaient les coûts hospitaliers, 4 % (12 millions) étaient dus aux coûts médicaux directs dans la communauté et 3,5 % (10 millions) découlaient de la perte de productivité. Cette étude met également en lumière les différences entre les provinces et territoires; le taux estimé d'ICD au Québec (17 cas par 10 000 jours-lit) est près du double du taux estimé en Colombie-Britannique (8,3) et six fois celui du Canada atlantique (2,8). Les quatre autres études américaines résumées au tableau 3.4 offrent des estimations des coûts des ICD légèrement supérieures, en moyenne, aux valeurs canadiennes mesurées par Levy *et al.* (2015). Cette différence de chiffres découle probablement des différences entre les systèmes de santé des deux pays ainsi que d'autres différences concernant les populations de patients et les méthodes d'estimation. Le comité d'experts a décidé d'utiliser les valeurs consignées dans l'étude canadienne pour évaluer le coût des ICD (13 028 $), lequel est moins élevé que le coût estimé des infections aux BLSE, à l'ERV et à SARM.

En résumé, bien qu'elles ne soient pas directement comparables et qu'elles se basent sur des syndromes, des populations, des lieux et des méthodes différents, le comité d'experts a tenu compte de 18 études (résumées aux tableaux 3.1 à 3.4) pour élaborer son estimation des coûts hospitaliers canadiens moyens relatifs des infections à SARM, à l'ERV et aux BLSE et des ICD. Ces résultats montrent que les coûts par patient des bactéries résistantes ne sont pas négligeables. Il en coûte environ 18 000 $ de plus pour traiter un patient atteint d'une infection bactérienne résistante qu'un patient non infecté. Les estimations bactériennes de la figure 3.1 sont utilisées pour calculer dans la sous-section suivante les coûts hospitaliers pour chacun des 10 syndromes importants définis par le comité.

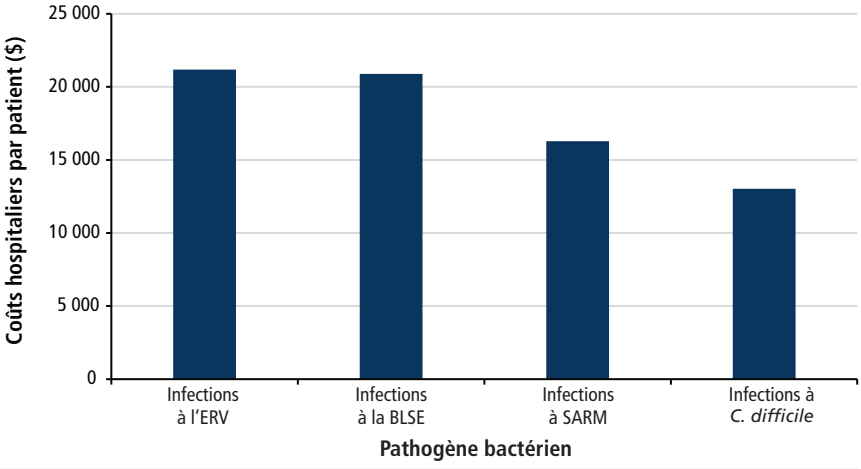


Figure 3.1

Coûts hospitaliers par patient par pathogènes bactériens, études sélectionnées, 1996–2015

Cette figure représente les coûts hospitaliers par patient atteint d'une infection résistante en 2018 en dollars canadiens, moyennés entre des études sélectionnées. ERV, entérocoque résistant à la vancomycine; BLSE, bactéries Gram négatif productrices de bêta-lactamases à spectre étendu; SARM, *S. aureus* résistant à la méticilline.

3.1.2 La tuberculose, les IGB, les IIA et les IVU sont les syndromes résistants les plus coûteux à traiter

Au chapitre 2, le comité d'experts a examiné 10 syndromes cliniques importants pour lesquels la RAM est courante et conduit à une forte mortalité et une forte morbidité au Canada. Pour chaque syndrome, le tableau 3. 5 présente les estimations du comité d'experts des coûts hospitaliers par infection résistante.

Comme environ 1 patient sur 10 contracte une infection alors qu'il est à l'hôpital (Gravel *et al.*, 2007a; Gravel *et al.*, 2007b), environ 300 000 infections ont été contractées dans les hôpitaux canadiens en 2018[10]. Présumant que les taux d'infection et de résistance présentés au chapitre 2 peuvent être appliqués au contexte hospitalier, le comité d'experts utilise ses propres estimations des IASS pour chaque syndrome afin de calculer les coûts hospitaliers (tableau 3.5). Il reconnaît que la méthode utilisée pour évaluer les coûts ne tient pas compte de la probabilité qu'un syndrome soit contracté à l'hôpital. Il a décidé de calculer les coûts hospitaliers de la RAM en s'appuyant sur les IASS pour deux raisons. Premièrement, la plupart des études décrites ci-dessus concernent les coûts des IASS bactériennes et il n'a pas été capable de trouver des estimations fiables

10 Ce calcul repose sur le nombre total de congés d'hôpital délivrés en 2018 (3 074 965) (ICIS, 2018a).

des coûts des infections contractées dans la communauté. Deuxièmement, en estimant les coûts des IASS seules, le comité offre une évaluation prudente des incidences de la RAM sur le système de santé canadien.

Tableau 3.5

Coûts hospitaliers estimés de la résistance aux antimicrobiens par syndrome au Canada, 2018

Syndrome	Coûts hospitaliers par infection résistante
IGB	20 893 $
Infection sanguine	18 733 $
ICD	13 028 $
IIA	20 893 $
IMS	16 280 $
Pneumonie	18 587 $
IPTM	16 280 $
ITS (gonorrhée)	247 $
Tuberculose	38 466 $
IVU	20 893 $
Moyenne	**17 900 $**

Ce tableau présente les coûts hospitaliers estimés par syndrome pondérés selon le coût correspondant à la bactérie causale répertoriée à la section 3.1.1 (décrit plus en profondeur à l'appendice B). Le coût par infection pour les ITS et la tuberculose s'appuie sur les estimations de Chesson (2018) et Diel (2014), respectivement. Le comité d'experts admet que de nombreux autres pathogènes peuvent causer ces syndromes, mais il n'a pas été en mesure d'obtenir des estimations de coûts pour ces pathogènes. Il reconnaît également que la méthode utilisée pour estimer les coûts ne tient pas compte de la probabilité qu'un syndrome soit contracté à l'hôpital. IGB, infection gastro-intestinale bactérienne; ICD, infection à *C. difficile*; IIA, infection intra-abdominale; IMS, infection musculosquelettique; IPTM, infection de la peau et des tissus mous; ITS, infection transmise sexuellement; IVU, infection des voies urinaires. Le total des cas de syndrome canadiens a été arrondi en raison de l'incertitude entourant les estimations.

Pour calculer les coûts hospitaliers par infection résistante, le comité d'experts a converti les coûts hospitaliers des bactéries résistantes (figure 3.1) en coûts des syndromes résistants. Cette conversion est fondée sur le jugement d'expert de ses membres au sujet de la relation de causalité entre les bactéries et les syndromes, les coûts d'un syndrome étant calculés comme les coûts moyens des bactéries causales. Par exemple, comme les IPTM sont principalement dues à SARM (ainsi qu'à d'autres bactéries pour lesquelles on ne dispose pas d'estimation des coûts attribuables), le comité a fondé ses coûts des IPTM

résistantes sur la moyenne des coûts des infections à SARM (16 280 $)[11]. Par contre, comme la pneumonie peut être causée par SARM et les bactéries productrices de BLSE, le comité a estimé le coût de la pneumonie résistante à partir des coûts hospitaliers moyens de ces deux bactéries (18 587 $). Selon cette méthode de pondération en fonction de la bactérie, les syndromes résistants les plus coûteux à traiter par patient sont la tuberculose, les IVU, les IIA et les IGB. Le comité d'experts reconnaît que cette pondération est imparfaite, car les syndromes sont également causés par d'autres bactéries[12], mais il n'a pas pu avoir accès à des données lui permettant d'estimer directement les coûts des syndromes résistants. Cette contrainte met en lumière un domaine important de recherche pour le futur.

3.2 LES COÛTS DE LA RAM POUR LE SYSTÈME DE SOINS CANADIENS

Selon les prévisions, les dépenses de santé au Canada ont atteint 254 milliards de dollars en 2018 (ICIS, 2018b). Équivalant à 6 839 $ par personne annuellement, ces dépenses représentent plus de 11 % du PIB du Canada. Si leur tendance est à la hausse depuis 1975, elles ont plus que doublé au cours de la dernière décennie. Cette section décrit les coûts actuels et futurs de la RAM pour le système de santé canadien d'après les estimations présentées à la section 3.1.

3.2.1 On estime les coûts de la RAM pour le système de santé canadien en 2018 à 1,4 milliard de dollars

Se fondant sur les IASS résistantes, le comité d'experts estime que les coûts pour les hôpitaux canadiens de la RAM étaient d'environ 1,4 milliard de dollars en 2018. S'il ne représente que 0,6 % des dépenses de santé nationales, ce montant est approximativement égal à l'ensemble des frais d'hôpital de Terre-Neuve-et-Labrador ou de médecin du Manitoba (ICIS, 2018b).

Comme l'illustre la figure 3.2, les IPTM étaient le syndrome résistant le plus coûteux en 2018. Combinées avec les IVU, les IIA et la pneumonie, elles représentaient 91 % des coûts hospitaliers dus à la RAM. La raison en est le fait qu'elles affichaient les taux d'infection les plus forts et les taux de résistance parmi les plus élevés, comme l'illustre la figure 3.3. Représentant environ

11 Si les infections à l'ERV causent parfois des IVU, des IIA et des IGB, surtout chez les populations vulnérables, ces trois syndromes résistants sont plus souvent provoqués par les bactéries productrices de BLSE. Par conséquent, le comité a basé ses estimations des coûts attribuables sur les coûts des bactéries productrices de BLSE uniquement. Comme les infections à l'ERV sont plus coûteuses à traiter que les infections aux bactéries productrices de BLSE, cela conduit à une sous-estimation des coûts par IVU, IIA et IGB résistantes.

12 Par exemple, les IIA peuvent aussi être causées par *Bacteroides fragilis* et par *Bacteroides distasonis* (en plus des bactéries productrices de BLSE).

90 % des IASS résistantes, ces quatre syndromes n'ont été que légèrement plus coûteux à traiter que les autres syndromes (à l'exception de la tuberculose) (voir le tableau 3.5). Malgré un nombre semblable de cas résistants, les IIA ont coûté au système de santé canadien près de 40 millions de dollars de plus que la pneumonie en raison d'une incidence supérieure et des dépenses plus élevées que demande son traitement (20 893 $ contre 18 587 $). Les IMS arrivaient au cinquième rang des syndromes les plus coûteux en 2018; elles étaient responsables d'environ 5 % des coûts hospitaliers, ce qui est partiellement dû du fait qu'elles affichent le taux de résistance le plus élevé. La figure 3.3 illustre la relation entre les infections résistantes d'origine hospitalière, le taux de résistance et les coûts hospitaliers totaux pour les 10 syndromes cliniques importants.

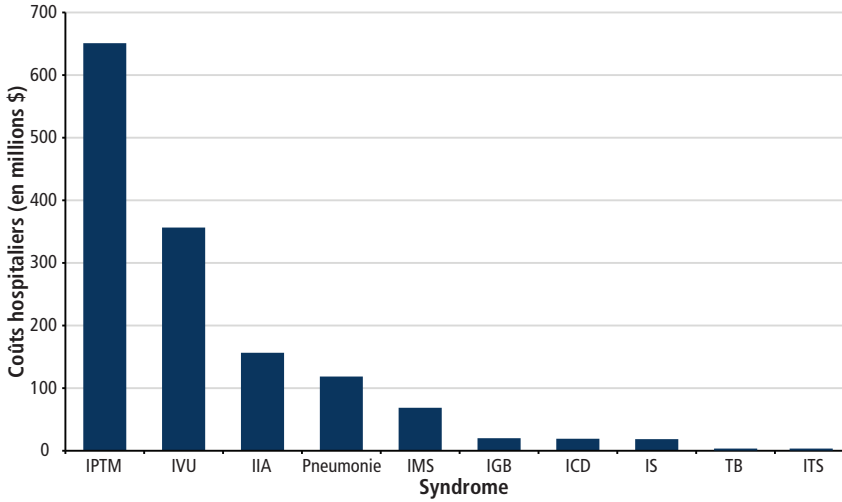


Figure 3.2

Coûts hospitaliers au Canada associés à la résistance aux antimicrobiens, 2018

Cette figure représente l'estimation des coûts hospitaliers associés aux 10 syndromes importants en 2018 au Canada. IGB, infection gastro-intestinale bactérienne; IS, infection sanguine; ICD, infection à *C. difficile*; IIA, infection intra-abdominale; IMS, infection musculosquelettique; IPTM, infection de la peau et des tissus mous; ITS, infection transmise sexuellement; TB, tuberculose; IVU, infection des voies urinaires.

Le comité d'experts recommande de faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces calculs. Les coûts des IASS résistantes sont hétérogènes et varient selon l'hôpital, le lieu géographique et le groupe de patients. Comme le décrit le chapitre 6, l'UAM, les procédures chirurgicales, le lavage des mains et les autres pratiques diffèrent d'un hôpital à l'autre. De même, les taux d'infection peuvent varier entre les provinces et les territoires, traduisant,

notamment, des différences sociodémographiques et de politique de santé publique. Pour les personnes âgées, par exemple, les coûts après qu'ils ont reçu leur congé d'hôpital peuvent être significatifs, car ils peuvent comprendre des soins à domicile, des soins de longue durée et d'autres types de services de santé. Par conséquent, les estimations d'une seule étude ou même de la moyenne des publications universitaires pourraient donner des résultats trompeurs si elles sont appliquées à tous les hôpitaux, provinces ou territoires ou patients.

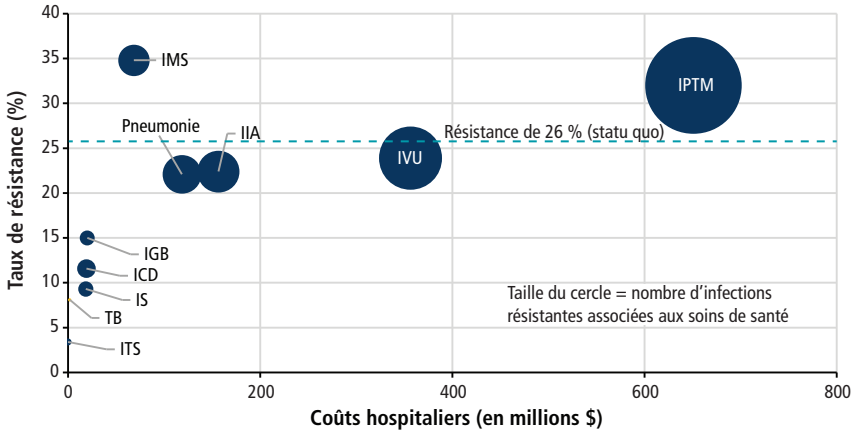


Figure 3.3

Infections résistantes associées aux soins de santé, taux de résistance et coûts hospitaliers, 2018

La figure représente le taux de résistance, les coûts hospitaliers et le nombre d'infections résistantes associées aux soins de santé estimés (taille des cercles) pour les 10 syndromes importants au Canada. IGB, infection gastro-intestinale bactérienne; IS, infection sanguine; ICD, infection à *C. difficile*; IIA, infection intra-abdominale; IMS, infection musculosquelettique; IPTM, infection de la peau et des tissus mous; ITS, infection transmise sexuellement; TB, tuberculose; IVU, infection des voies urinaires.

Comme au chapitre 2, le comité s'est servi de son expertise clinique et du jugement d'expert de ses membres pour sélectionner les études mises en lumière à la figure 3.1 et utilisées dans ce chapitre. Dans la mesure du possible, il a analysé des études canadiennes pour éviter de définir comme des variations des coûts hospitaliers ce qui est en fait des différences de système de santé. Bien que ce chiffre soit quelque peu imprécis, le comité d'experts considère que 1,4 million de dollars est une approximation prudente des coûts de santé de la RAM pour trois raisons. Premièrement, cette estimation n'inclut pas les infections résistantes contractées en milieu communautaire, qui représentent jusqu'à 70 % des infections totales (ICIS, 2018a). L'évaluation du comité n'inclut pas certains coûts de santé associés à ces infections, comme les consultations chez le médecin et les médicaments sur ordonnance. Deuxièmement, si les

taux d'infection et de résistante sont sous-déclarés (ce à quoi on pourrait s'attendre pour certains syndromes, comme les IGB), les coûts hospitaliers seront proportionnellement supérieurs. Troisièmement, dans la mesure où les infections sensibles augmentent la probabilité de contracter des infections résistantes (chapitre 5), les estimations du comité ne comprennent pas les coûts à venir liés à l'utilisation actuelle des antimicrobiens.

3.2.2 La RAM pourrait représenter de 1 à 2 % des futures dépenses de santé au Canada

Comme mentionné au chapitre 1, le comité d'experts a commandé un modèle économique quantitatif pour estimer les futures incidences de la RAM (discutées en détail au chapitre 4). Selon ce modèle, d'ici à 2050, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure ce qu'elle est à environ 26 % ou atteint 40 %, les coûts hospitaliers annuels pour le Canada seront d'environ 5,5 à 7,6 milliards de dollars, respectivement (figure 3.4). Ce dernier montant est approximativement égal à l'ensemble des frais d'hôpital du Canada de l'Atlantique ou de médecin du Québec (ICIS, 2018b). Il s'agit probablement d'une sous-estimation des coûts de santé futurs de la RAM parce que le chiffre présume que la croissance des dépenses de santé au Canada demeurera constante (figure 3.2), que l'immigration ne variera pas (Bohnert et Dion, 2013) et que les nouvelles technologies du domaine de la santé n'ont pas d'influence sur les coûts (Chandra et Skinner, 2012).

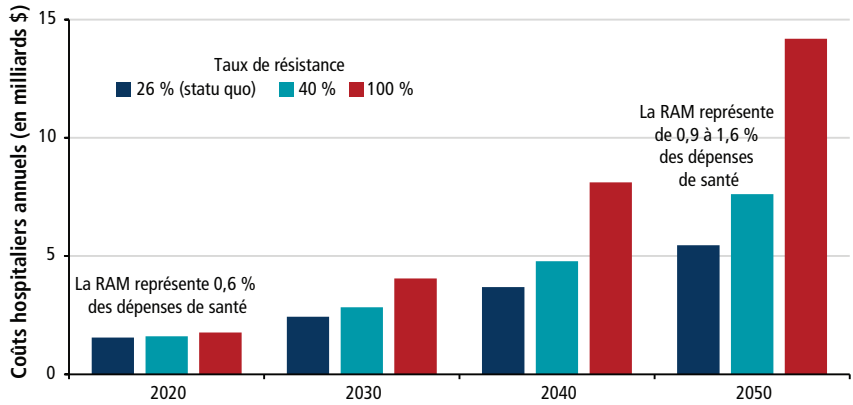


Figure 3.4

Projection des coûts hospitaliers annuels au Canada associés à la résistance aux antimicrobiens, 2020–2050

La figure représente les coûts hospitaliers annuels totaux estimés au Canada selon trois scénarios de résistance du modèle du comité d'experts : statu quo (26 %), 40 % et 100 %. Elle présume que les coûts hospitaliers croissent à un taux de 4,2 % par an de 2020 à 2050.

L'estimation réalisée par le comité d'experts des coûts de santé canadiens diffère notablement d'une estimation récente fournie par l'OCDE (2018a), pour deux raisons. Premièrement, l'OCDE utilise une approche par pathogènes, et base ses estimations de la résistance, de la mortalité et de la morbidité sur des données provenant du Center for Disease Dynamics, Economics & Policy et sur le Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net), qui permettent des comparaisons internationales. Cependant, comme indiqué au chapitre 1, les données canadiennes provenant de ces sources se limitent à la résistance à *E. coli* entre 2012 et 2014. Par conséquent, l'estimation par l'OCDE des décès annuels et de la LSH (environ 400 décès et 28 000 jours d'hospitalisation) dus à la RAM au Canada est considérablement inférieure aux estimations du comité d'experts (environ 5 400 décès et 880 000 jours d'hospitalisation). Deuxièmement, le rapport de l'OCDE de 2018 combine plusieurs méthodes (régression linéaire à effet mixte, lissage exponentiel avec tendance additive et prévisions aléatoires) pour prévoir les niveaux de résistance et donc estimer la mortalité, les LSH et les coûts de santé à venir. De son côté, et comme il est décrit en détail au chapitre 4, le comité a estimé les décès, la LSH et les coûts hospitaliers à venir à partir de trois scénarios de résistance (c.-à-d. 26 % (statu quo), 40 % et 100 %), se concentrant sur le recueil de données canadiennes exhaustives sur 10 syndromes. Il a adopté cette approche parce que sa modélisation portait sur les incidences de la RAM sur la productivité de la main-d'œuvre. Conséquence de cette différence d'approche, les estimations faites par le comité des coûts de santé actuels et à venir sont fondées sur les coûts hospitaliers des syndromes résistants (p. ex. 16 280 $ par IPTM) selon trois scénarios de résistance, alors que les estimations de l'OCDE s'appuient sur la LSH pour une seule bactérie résistante selon des taux de résistance prévus. Combinées à la quantité relativement limitée de données sur le Canada, les estimations des coûts de santé de l'OCDE (380 millions de dollars d'ici à 2050 pour une résistance de 14 %) sont bien inférieures à celles du comité d'experts (7,6 milliards de dollars d'ici à 2050 pour une résistance de 40 %). En fin de compte, l'approche du comité est plus précise pour la situation canadienne.

La figure 3.4 met en lumière la raison pour laquelle il est impératif de ralentir la croissance des taux de résistance. Elle souligne l'écart non négligeable des dépenses de santé en 2050 entre le scénario dans lequel la résistance à tous les antimicrobiens de première ligne est totale (100 %) et des projections plus prudentes de 40 % et la situation actuelle. En 2050, la RAM pourrait représenter de 0,9 à 1,6 % des dépenses de santé au Canada, contre 0,6 % aujourd'hui, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteignait 40 % ou 100 %, respectivement. Une hausse si importante dans une dimension des soins de santé imposerait une pression financière importante au reste du système et pourrait entraîner des baisses de dépenses ailleurs dans le système ou dans les

services gouvernementaux. La hausse annuelle des coûts de santé attribuables à la RAM entre 2020 et 2050 — de 6 à 8 % environ — constituerait le facteur de croissance unique le plus grand pour les dépenses de santé canadiennes, éclipsant les répercussions de la modification de la structure par âge de la population canadienne sur ces mêmes dépenses. La RAM est un problème pour le système de santé canadien qui pourrait s'aggraver dans le futur.

3.3 CONCLUSION

Si on ne s'en occupe pas, la RAM pourrait affaiblir le système de santé canadien. Bien que les coûts actuels des infections existantes représentent une portion relativement faible des dépenses de santé, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne grimpe à 40 % d'ici à 2050, le système de santé sera moins soutenable — l'échec graduel des antimicrobiens pourrait coûter près de 120 milliards de dollars au cours des 30 prochaines années. Cette insoutenabilité découle de la dépendance du système de santé aux antimicrobiens. Comme l'affirment Smith et Coast (2012), des antimicrobiens inefficaces seraient un « coup catastrophique pour le développement du système de santé […] et exigeraient la modification de la conception de nombreuses installations, la réintroduction des sanatoriums et ainsi de suite » [traduction libre]. Il est difficile d'imaginer les vastes impacts d'un tel choc pour le système de santé canadien.

Les antimicrobiens efficaces sont extrêmement précieux pour la médecine et pour les soins de santé modernes. Si les antimicrobiens de première ligne étaient incapables de traiter environ 26 % des infections bactériennes en 2018, ils ont pu traiter pratiquement 230 000 IASS sensibles. Les antimicrobiens ont donc fait économiser au système de santé canadien au moins 4,1 milliards de dollars en 2018. Mais cette valeur est en péril : le monde est à court d'antimicrobiens efficaces et le Canada ne peut ignorer l'urgence et la gravité du problème.

4

Les incidences de la résistance aux antimicrobiens sur l'économie canadienne

- Modélisation des incidences économiques de la RAM
- Incidences économiques de la RAM
- Incidences de la RAM sur le secteur de l'élevage
- Conclusion

4 Les incidences de la résistance aux antimicrobiens sur l'économie canadienne

Principales constatations

Aujourd'hui

On estime qu'en 2018, la RAM a réduit l'offre de main-d'œuvre effective au Canada d'environ 9 000 années-personnes d'emploi.

D'après le modèle économique du comité d'experts, la RAM a provoqué une baisse du PIB du Canada de 2 milliards de dollars en 2018, soit environ 0,13 %. Ce montant est environ égal au tiers de l'économie de l'Île-du-Prince-Édouard ou de la valeur du secteur canadien de la fabrication des véhicules à moteur.

Environ 50 % de cette baisse de l'activité économique s'est produite dans les secteurs les plus intenses en main-d'œuvre : récréation et culture, transport et services publics.

Selon les simulations du modèle du comité d'experts, les antimicrobiens de première ligne ont contribué pour 6,1 milliards de dollars à l'économie canadienne en 2018 en sauvant quelque 17 000 vies et en faisant économiser 2,6 millions de jours d'hospitalisation.

Demain

On estime qu'en 2050, la RAM réduira le PIB du Canada de 13 à 21 milliards de dollars par année si la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure ce qu'elle est aujourd'hui (26 %) ou continue à augmenter de 40 %, respectivement.

Si la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure constante à 26 % ou augmente à 40 %, l'économie canadienne se contractera de 0,5 à 0,7 % en 2050 par rapport à aujourd'hui; la dernière différence correspondant au tiers du PIB du Manitoba ou du secteur de l'extraction des sables bitumineux.

On estime que l'économie canadienne pourrait enregistrer une baisse de PIB de 268 à 388 milliards de dollars entre 2016 et 2050 si le taux de résistance demeure constant à 26 % ou atteint 40 %.

La RAM pourrait conduire à une contraction économique prolongée, un phénomène rare dans l'histoire canadienne d'après-guerre, équivalent à des pertes supérieure au PIB combiné de l'Île-du-Prince-Édouard et de la Nouvelle-Écosse ou au quart du PIB du secteur manufacturier chaque année, si elle devait atteindre 100 % d'ici à 2050.

D'après les simulations du modèle du comité d'experts, le secteur de l'élevage pourrait perdre de 26 à 37 milliards de dollars si le taux de résistance demeure constant à 26 % ou atteint 40 % d'ici à 2050.

suite à la page suivante

Si la RAM devait également réduire la productivité du secteur de l'élevage et les exportations de produits d'origine animale de 10 %, le secteur pourrait subir des pertes supplémentaires de 190 milliards de dollars au cours des 30 prochaines années.

Ce chapitre examine les répercussions de la RAM sur l'économie canadienne. Il décrit le modèle du comité d'experts et la façon dont il a été employé pour estimer les incidences économiques actuelles et futures de la résistance et les données et hypothèses qui sous-tendent ces estimations. Le chapitre 4 présente également les constatations du comité d'experts sur les incidences actuelles et futures de la RAM sur la population active canadienne, le PIB et les secteurs d'activité, notamment sur le secteur de l'élevage. La dernière section étudie les répercussions économiques mondiales de la résistance.

4.1 MODÉLISATION DES INCIDENCES ÉCONOMIQUES DE LA RAM

Afin de mieux comprendre les incidences de la RAM sur l'économie canadienne, le comité d'experts a commandé un modèle économique quantitatif pour estimer les effets de la mortalité et de la morbidité sur la main-d'œuvre et sur le PIB. Ce modèle d'équilibre général calculable dynamique (EGCD) — qui tient compte de scénarios dans lesquels la résistance future aux antimicrobiens de première ligne demeurera la même qu'aujourd'hui (26 %) ou augmentera à 40 % ou 100 % d'ici à 2050 — mesure également les répercussions de la RAM sur le commerce international ainsi que sur les industries canadiennes.

4.1.1 On estime que la RAM pourrait coûter à l'économie mondiale jusqu'à 3 % du PIB d'ici 2050

Les modèles d'EGCD peuvent illustrer les structures de production et d'échanges entre les industries, les régions et les pays. Si la RAM ou d'autres facteurs économiques et sociaux nuisent à la productivité de la main-d'œuvre d'un pays, les structures de production et d'échanges mondiales s'ajustent (à l'intérieur d'un modèle). Ceci permet de tenir compte de la nature dynamique et interconnectée des marchés mondiaux. Comme l'examinent Dervis (1982), Shoven (1992), Lofgren (2002) et de nombreux autres, les modèles d'EGCD voient les nombreux marchés de biens et d'intrants comme un système interrelié dans lequel les valeurs à l'équilibre de toutes les variables sont déterminées simultanément. La modélisation d'équilibre général appliquée est aujourd'hui un outil standard d'analyse empirique, principalement utilisé pour étudier les questions de politique comme la répartition des revenus, les politiques

commerciales, l'environnement, les ajustements structurels aux chocs externes, la croissance et les changements structurels et les politiques fiscales (subventions) gouvernementales. Elle a également gagné du terrain récemment en économie de la santé par son application à l'estimation des incidences de la RAM, du VIH/SIDA, de la malaria, de la grippe pandémique et de certaines maladies non transmissibles (Dixon *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2006; Keogh-Brown *et al.*, 2010; RAND Europe, 2014; Keogh-Brown *et al.*, 2015). Comme le résume le tableau 4.1, plusieurs rapports utilisent des modèles similaires pour simuler l'effet de la RAM sur l'économie mondiale.

D'après ces modèles, la RAM pourrait réduire le PIB mondial annuel de 3 % d'ici à 2050 en raison de la hausse de la morbidité et de la mortalité (KPMG, 2014; RAND Europe, 2014; Banque mondiale, 2017). Dans ces modèles, plus la résistance augmente, moins de gens sont en mesure de travailler parce qu'ils sont malades ou qu'ils sont morts. Ces modèles montrent constamment une importante variation d'un pays à l'autre (p. ex. baisse du PIB supérieure à 10 % dans certains pays dans les scénarios extrêmes) et d'un secteur d'activité à l'autre (p. ex. agriculture et soins de santé). Les répercussions estimées par ces modèles pour le Canada sont parmi les plus faibles — réduction d'environ 2 % du PIB annuel —, ce qui témoigne d'une plus faible utilisation des immobilisations (p. ex. machinerie et infrastructure) pour la production que la moyenne mondiale et d'une moindre densité démographique.

4.1.2 Le modèle du comité d'experts tient compte des structures de production et d'échanges mondiales

Pour les besoins de l'estimation des incidences économiques de la RAM, le comité d'experts s'est servi d'un modèle d'EGCD dans lequel le Canada est vu comme une économie ouverte et reliée au reste du monde par les échanges et les investissements. Comme les autres modèles d'EGCD, celui du comité lie les structures de production et d'échanges entre les secteurs d'activité des pays de façon que si la RAM (ou d'autres facteurs économiques) nuit à la productivité de la main-d'œuvre dans un pays, la production et les échanges mondiaux s'ajustent sur l'ensemble de la planète (et dans le modèle).

La figure 4.1 illustre les liens au sein du modèle d'EGCD du comité concernant la RAM. Il souligne également les principaux effets que la RAM pourrait avoir sur l'économie. Les secteurs de la production, qui inclut différents secteurs de l'agriculture, de la fabrication et des services, nécessitent l'apport de main-d'œuvre et de capital, auxquels ils ont accès par le biais des marchés correspondants. Les entreprises embauchent de la main-d'œuvre et louent du capital auprès des foyers (c.-à-d. consommateurs ou travailleurs), ce qui leur permet de produire des biens de fournir des revenus à ces mêmes foyers.

Tableau 4.1

Estimations internationales des incidences potentielles de la résistance aux antimicrobiens sur l'économie mondiale

Rapport	Modèle et hypothèse	Données	Principales constatations sélectionnées
Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future (Banque mondiale, 2017)	• EGCD (plusieurs pays, plusieurs secteurs d'activité) avec croissance néoclassique. • Si le taux de résistance = 100 %, avec nombre de cas d'infection constant. • Autres scénarios.	• Données industrielles et régionales • Banque mondiale • OMS	**2050** • Baisse de 3,8 % du PIB mondial • Perte de 30–110 billions de dollars US • Perte de PIB mondial de 6,1 billions de dollars US par an • Pays à faibles revenus : > 5 % du PIB • 28,3 millions de personnes dans une extrême pauvreté • Coût des soins de santé : 1,2 billion de dollars par an
Estimating the Economic Costs of Antimicrobial Resistance (RAND Europe, 2014)	• EGCD (plusieurs régions); réduction de la main-d'œuvre effective. • Taux de RAM = 100 % en 2025, avec nombre de cas d'infection constant. • Autres scénarios	• Données régionales • Opinion d'experts • OMS • ONU	**2050** • Baisse de 0,83 % du PIB mondial • Perte de PIB mondial de 2,7 billions de dollars US par an • Perte cumulée de PIB mondial de 37,5 billions de dollars US • Différences significatives par région
The Global Impact of Antimicrobial Resistance (KPMG, 2014)	• EGCD (plusieurs régions) avec croissance néoclassique; réduction du bassin de main-d'œuvre. • Si le taux de RAM augmentait de 40 % et que le nombre d'infections doublait. • Autres scénarios	• Données régionales • Opinion d'experts • OMS • ONU	**2050** • Baisse de 3,44% du PIB mondial • Différences significatives par région

Ce tableau résume trois grands rapports estimant les coûts mondiaux de la RAM.

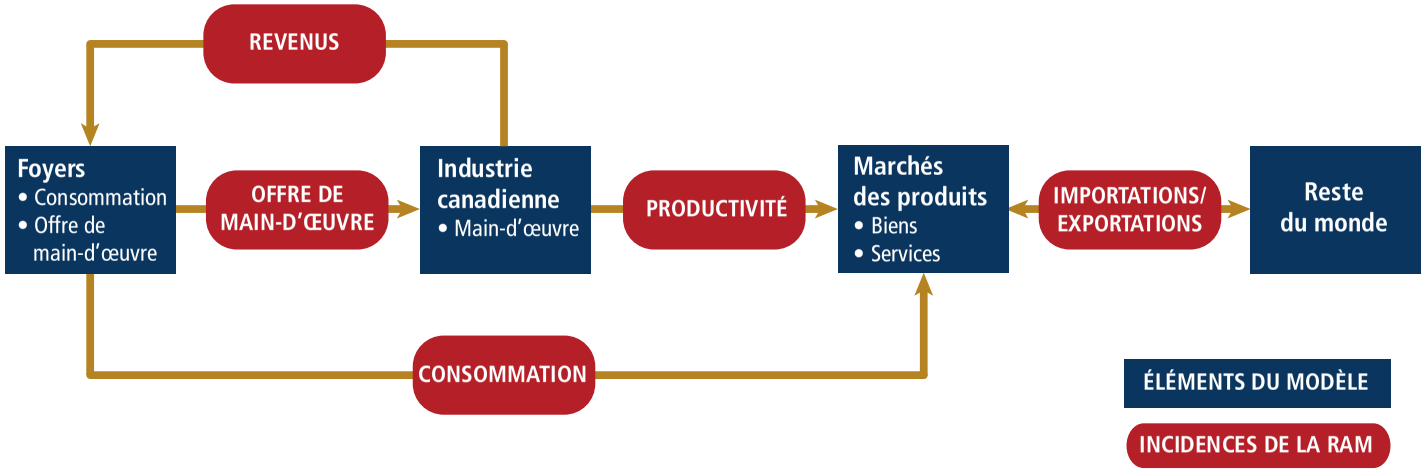


Figure 4.1

Modèle d'équilibre général calculable dynamique (EGCD) du comité d'experts

La figure résume le modèle d'EGCD du comité d'experts. Les foyers fournissent de la main-d'œuvre aux secteurs d'activité canadiens (p. ex. élevage et transport), ce qui permet aux entreprises de produire des biens et services et de fournir aux foyers des revenus grâce auxquels ils peuvent consommer ces produits. La RAM accroît la mortalité et la morbidité chez les travailleurs, réduisant ainsi la productivité de la main-d'œuvre. Les entreprises produisent donc moins et les foyers consomment moins, ce qui réduit le PIB global du Canada. Par le biais des marchés des produits, l'économie échange également avec le reste du monde au moyen d'un ensemble complexe de relations internationales.

Par l'entremise des marchés des produits, l'économie échange également avec le reste du monde au moyen d'un ensemble complexe de relations internationales. Ainsi, les entreprises, les foyers et les gouvernements canadiens sont connectés les uns aux autres et avec le reste du monde par les structures de production et d'échanges. Les détails techniques du modèle se trouvent à l'appendice C.

Le modèle économique quantitatif du comité d'experts n'est justement qu'un modèle. Il vise à être une simplification facilitante de la relation complexe entre la RAM, la santé humaine, la productivité de la main-d'œuvre et les échanges commerciaux. Comme tous les modèles analytiques, il repose sur des hypothèses, des choix de modélisation et une incertitude, qui dépendent souvent de la disponibilité des données (appendice C). L'objectif de ce modèle est de donner une logique aux relations dont on vient de parler afin d'étudier la façon dont elles agissent et évoluent; cela permet d'établir des estimations des incidences économiques futures de la RAM.

Mortalité, morbidité et démographie

Dans le modèle du comité d'experts, les incidences de la RAM sont représentées par deux effets directs qui réduisent l'offre de main-d'œuvre effective, une ressource économique cruciale. L'*offre de main-d'œuvre effective* est le niveau de productivité de la population en âge de travailler (PIB par heure travaillée) par opposition au simple nombre de travailleurs (c.-à-d. l'offre de main-d'œuvre). Selon divers scénarios d'infection et de résistance, la réduction de l'offre de main-d'œuvre effective est mesurée par deux conséquences sur la santé :

- **Mortalité accrue.** Les décès attribuables à la RAM réduisent de façon permanente la taille de la population; l'effet de la hausse de la mortalité sur la production économique se matérialise par la baisse du taux de croissance de la population en âge de travailler, qui réduit l'offre de main-d'œuvre disponible et et augmente le taux de dépendance (le rapport entre la main-d'œuvre et la population dépendante, c.-à-d. la population âgée de 0 à 14 ans et de 65 ans et plus).
- **Morbidité accrue.** Les périodes prolongées de maladie attribuables à la RAM réduisent temporairement la main-d'œuvre du pays et peuvent, dans les cas graves, conduire à une réduction permanente de la productivité de la main-d'œuvre. De plus, les enfants souffrant d'une infection résistante pourraient perdre des jours d'école ou souffrir d'une incapacité physique permanente susceptible de réduire leur productivité quand ils atteindront l'âge adulte. En outre, la morbidité accrue des personnes qui ne travaillent pas peut aussi nuire à l'offre de main-d'œuvre si leur problème de santé nécessite des soins de la part d'une personne qui aurait été sinon économiquement productive.

La logique reliant les effets sur la santé aux incidences économiques est simple : plus la RAM augmente, moins de gens sont en mesure de travailler, soit parce qu'ils sont malades soit parce qu'ils sont décédés. S'appuyant sur les meilleures données canadiennes disponibles (tableau 2.3), le comité d'experts a estimé la réduction de l'offre de main-d'œuvre effective comme le nombre de décès et de jours d'hospitalisation attribuables à la RAM. Prenant 2016 comme référence, il a ensuite simulé le taux de croissance de l'emploi jusqu'à 2050 au moyen de projections démographiques et des scénarios de résistance décrits plus bas (section 4.2).

Cette approche repose sur deux hypothèses. Premièrement, le modèle présume que la probabilité de contracter une infection résistante, et ensuite de tomber malade ou de mourir, est uniformément répartie au sein de la population par âge. Comme la susceptibilité aux infections est généralement supérieure chez les enfants (0 à 14 ans) et chez les personnes âgées (65 ans et plus) (section 5.1.1), qui ne font généralement pas partie de la population active, cette hypothèse conduit probablement à une surestimation des incidences économiques. Deuxièmement, le modèle tient compte de la morbidité mesurée par la LSH, qui tient uniquement compte des infections nécessitant une hospitalisation. Comme certaines infections résistantes peuvent entraîner un arrêt de travail sans hospitalisation, cette hypothèse conduit probablement à une sous-estimation des incidences économiques (section 4.2.1).

Les projections démographiques du modèle du comité d'experts sont fondées sur les renseignements provenant de la base de données démographique des Nations Unies (BDNU) (ONU, 2018). Dans le modèle, elles sont divisées en quatre régions géographiques (voir ci-dessous). Également utilisé dans O'Neill *et al.* (2016a), le vaste ensemble de données sur la population de la BDNU contient des renseignements sur pratiquement tous les pays du monde. Ces données étant tirées de bureaux de la statistique nationaux (p. ex. données de recensement), elles sont comparables aux données canadiennes en ce qui concerne leur couverture et leur méthodologie de recueil. L'avantage d'utiliser les données de la BDNU, au lieu des prévisions démographiques propres aux pays, est qu'elles permettent des prévisions démographiques pour les pays inclus dans la région *reste du monde* (voir ci-dessous) et qu'elles contiennent les renseignements nécessaires pour établir des projections des changements de population entre diverses cohortes, tels que la fertilité par âge, la mortalité par âge et sexe, le taux de naissance par sexe et la migration nette. La composante relative à la cohorte du modèle présume des taux de fertilité et de migration exogènes, qui ne sont pas influencés par les niveaux de résistance. Les données démographiques utilisées dans le modèle du comité d'experts sont répertoriées à l'appendice C.

Pays, économies et secteurs d'activité

Le modèle du comité d'experts comprend quatre différentes régions : (i) Canada, (ii) États-Unis, (iii) autres pays de l'OCDE et (iv) reste du monde. Les États-Unis sont modélisés séparément, car il s'agit d'un pays voisin direct du Canada, avec lequel il partage une longue frontière et possède des relations commerciales extrêmement étroites dans de nombreux secteurs d'activité. Tous les autres pays de l'OCDE sont regroupés dans une même région, car ils représentent d'autres pays à hauts revenus qui sont probablement touchés de façon semblable par la RAM. La quatrième région rassemble le reste du monde afin d'inclure tous les flux commerciaux mondiaux dans le modèle.

Ce modèle est étalonné selon les caractéristiques macroéconomiques et microéconomiques du Canada et d'autres pays à l'aide de la base de données du Global Trade Analysis Project (GTAP) (Aguiar *et al.*, 2016). Le GTAP couvre 140 régions et 57 marchandises et inclut toutes les structures d'échanges bilatéraux, la production, la consommation et les intrants intermédiaires pour l'année de référence 2011. Cette base de données fait en sorte que le modèle est fondé sur une matrice de comptabilité sociale (MCS), un tableau complexe exprimé en termes de revenus et de dépenses (c.-à-d. une comptabilité en partie double) conçu à partir des comptes nationaux (c.-à-d. des tableaux des ressources et des emplois et des tableaux des entrées-sorties) et des renseignements tirés de sondages sur les foyers et de données sur les échanges commerciaux. Le GTAP recueille, nettoie et standardise les données économiques requises pour produire des MCS comparables d'un pays à l'autre. L'utilisation du GTAP constitue une amélioration par rapport aux autres rapports (p. ex. O'Neill, 2014), qui est étalonnée à partir de cinq régions mondiales agrégées avec une spécificité limitée en ce qui concerne la production, la consommation et les échanges commerciaux.

Comme il est courant dans les modèles d'EGCD, la production est fonction de la main-d'œuvre, du capital et de la productivité multifactorielle (PMF), une mesure de l'efficacité globale avec laquelle les intrants de main-d'œuvre et de capital sont utilisés conjointement dans le processus de production. À long terme, la croissance économique est principalement déterminée par le taux d'innovation, qui est souvent représenté par la croissance de la PMF. Par mesure de simplicité, le modèle du comité d'experts présume une croissance constante de la PMF pour toutes les années et tous les secteurs d'activité. Comme l'illustre le tableau 4.2, la croissance de la PMF canadienne est relativement faible, ce qui témoigne du médiocre rendement en matière d'innovation du pays (Nicholson, 2018).

Tableau 4.2
Taux de croissance de la PMF, 2016

Taux de croissance moyens de la PMF sur 5 ans	
Canada	2,64 %
États-Unis	4,58 %
OCDE	6,12 %
Reste du monde	2,80 %

Calculs du comité d'experts à partir de Feenstra *et al.* (2015)

Les 57 secteurs d'activité de la base de données du GTAP sont agrégés en 8 secteurs dans le modèle du comité d'experts. La production dans ces secteurs se caractérise par des ratios capital–main-d'œuvre différents, le transport et la récréation, par exemple, nécessitant relativement plus de main-d'œuvre que l'agriculture ou la fabrication. Toutes choses étant égales par ailleurs, les secteurs affichant un ratio capital–main-d'œuvre plus élevé seront moins touchés que ceux qui comptent fortement sur la main-d'œuvre pour la production. Les huit secteurs d'activité agrégée que comité d'experts a inclus dans le modèle sont les suivants :

- Agriculture végétale;
- Élevage;
- Fabrication de produits d'origine animale;
- Fabrication, construction, commerce de détail;
- Transport;
- TIC, finances, biens immobiliers, entreprises;
- Récréation et culture;
- Santé, éducation, défense, autres services publics (services publics).

Scénarios

Le modèle du comité d'experts simule les incidences économiques de la RAM dans trois scénarios concernant les futurs taux de résistance aux antimicrobiens de première ligne, toujours pour les 10 syndromes cliniques importants examinés à la section 2.3. Dans chaque scénario, le taux d'infection est maintenu constant afin que le nombre d'infections augmente uniquement avec la croissance démographique.

- **Statu quo —** Le taux de résistance pour chaque syndrome demeure au taux actuel (26 %) jusqu'à 2050 (tableaux 2.2 et 3.5).
- **40 % —** À partir des taux de résistance observés et des projections des futurs taux dans certains pays, un deuxième scénario est envisagé, dans lequel la résistance augmente graduellement à 40 % entre 2020 et 2050. Le comité d'experts considère que ce scénario correspond à ce qui pourrait réellement se produire (section 2.3.3).

- **100 % —** Scénario du pire cas dans le modèle du comité d'experts, dans lequel la résistance aux antimicrobiens de première ligne est totale en 2050.

Le modèle du comité d'experts simule également quelle serait la situation aujourd'hui sans antimicrobiens de première ligne avec un taux de résistance de 100 % dans le futur (2020–2050). Le comité interprète la différence entre ce monde hypothétique et le statu quo comme la *valeur* des antimicrobiens de première ligne. Comme les antimicrobiens de première ligne sont *efficaces* (environ 75 % du temps), leur valeur peut-être être exprimée en termes de vies sauvées ou de PIB préservé (par opposition aux décès ou à la baisse de PIB que cause la résistance).

4.2 INCIDENCES ÉCONOMIQUES DE LA RAM

Cette section résume les constatations du comité d'experts concernant les incidences actuelles et futures de la RAM sur l'économie canadienne.

4.2.1 On estime que la RAM a réduit le PIB du Canada de 2 milliards de dollars en 2018

L'économie canadienne a déjà commencé à se contracter sous l'effet de la RAM, à cause de l'augmentation du nombre de décès et de la diminution du nombre de personnes aptes à travailler en raison des infections résistantes. En 2018, la RAM a été responsable de 5 400 décès et de 880 000 jours supplémentaires d'hospitalisation (3 500 années de travail) (tableau 4.3). Si ces personnes faisaient partie de la population active, cela correspondrait à une perte à l'échelle de l'économie d'environ 9 000 années-personnes d'emploi. Comme l'illustre la figure 4.2, les IVU étaient responsables de la majeure partie de la baisse de l'offre de main-d'œuvre effective en 2018. Combinées avec les IIA et les IPTM, elles représentaient environ 75 % de la réduction du nombre d'années-personnes d'emploi[13].

Comme il est décrit au chapitre 5, les personnes âgées et les enfants, qui ne font pas partie de la population active, représentent une proportion des décès et des hospitalisations estimés pour l'offre de main-d'œuvre effective. Toutefois, le comité d'experts croit que son estimation des répercussions négatives de la RAM sur la main-d'œuvre est tout de même *prudente*. Les estimations présentées au tableau 4.3 n'incluent pas les jours de travail perdus en raison d'infections qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Pour la population en âge de travailler, les

13 Pour vérifier la sensibilité des estimations du modèle à la variation des admissions cliniques, le comité d'experts a exécuté le modèle avec une hausse et une baisse de 10 % des paramètres d'entrée. Il a noté un changement approximatif de 10 % dans la population et dans le PIB, quels que soient la résistance (statu quo, 40 %, 100 %) et le scénario clinique.

syndromes tels que les IGB, la pneumonie, les ITS et les IVU peuvent entraîner l'obligation de rester à la maison plutôt que d'être hospitalisé. En plus des jours de travail perdus, les syndromes résistants peuvent aussi amoindrir les capacités physiques et mentales des travailleurs, ce qui réduit probablement la productivité de la main-d'œuvre (Sharpe et Murray, 2011). En outre, si la RAM touche les personnes âgées qui gardent des enfants, elle pourrait forcer les parents qui ont un emploi à travailler moins de jours ou à quitter la population active. L'insuffisance des données canadiennes a empêché le comité d'inclure les congés de maladie et le rendement des travailleurs comme dimensions de la morbidité.

Tableau 4.3

Estimations des années d'emploi perdues au Canada, 2018

Syndrome	Décès totaux	Attribuables		
		Décès	LSH (années de travail)	Pertes d'emploi (années de travail)
IGB	3	1	28	29
Infection sanguine	630	221	134	355
ICD	211	115	255	370
IIA	2 266	1 956	439	2 395
IMS	376	231	268	499
Pneumonie	2 072	366	108	474
IPTM	1 781	636	1 018	1 654
ITS (gonorrhée)	1	1	4	5
Tuberculose	7	0	45	45
IVU	6 732	1 900	1 216	3 116
Total	**14 000**	**5 400**	**3 500**	**8 900**

Ce tableau présente le total du nombre de décès, du nombre total de décès attribuables et de la longueur de séjour hospitalier (LSH) totale attribuable pour les infections résistantes (en jours de travail), selon les estimations du tableau 2.2. Les années d'emploi perdues correspondent au nombre de décès attribuables plus la LSH. Par exemple, on estime que les IVU résistantes ont causé 1 900 décès et 1 216 années (304 045 jours) d'hospitalisation en 2018, ce qui se traduit par la perte de 3 116 années d'emploi (une année étant égale à 250 jours de LSH). Les références sont indiquées au tableau 2.3. IGB, infection gastro-intestinale bactérienne; ICD, infection à *C. difficile*; IIA, infection intra-abdominale; IMS, infection musculosquelettique; IPTM, infection de la peau et des tissus mous; ITS, infection transmise sexuellement; IVU, infection des voies urinaires. Les totaux des décès et des LSH ont été arrondis en raison de l'incertitude entourant les estimations.

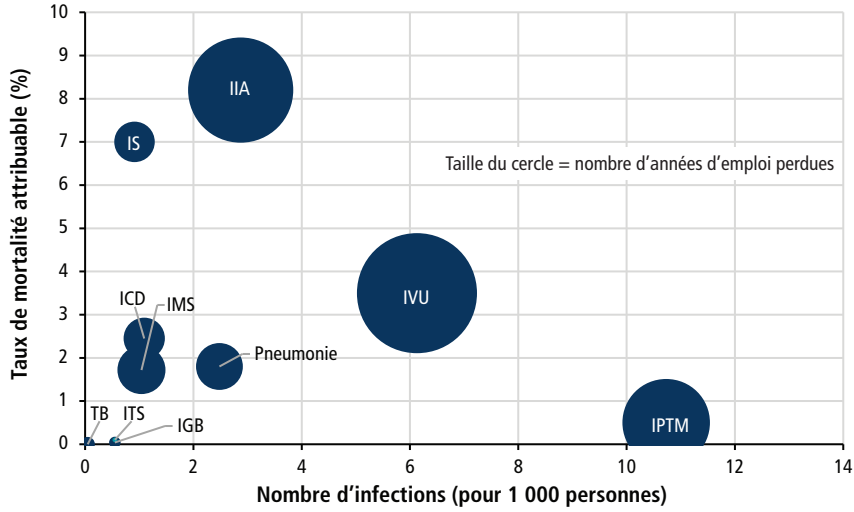


Figure 4.2

Taux d'infection, taux de mortalité et années d'emploi perdues, par syndrome, 2018

La figure représente le taux d'infection, le taux de mortalité et le nombre d'années d'emploi perdues (taille du cercle) pour les 10 syndromes cliniques importants au Canada en 2018. IGB, infection gastro-intestinale bactérienne; IS, infection sanguine; ICD, infection à *C. difficile*; IIA, infection intra-abdominale; IMS, infection musculosquelettique; IPTM, infection de la peau et des tissus mous; ITS, infection transmise sexuellement; TB, tuberculose; IVU, infection des voies urinaires.

D'après le modèle économique du comité d'experts, la mortalité et la morbidité dues aux infections résistantes ont réduit le PIB du Canada de 2 milliards de dollars en 2018. Par comparaison, cette baisse d'activité économique — environ 0,13 % du PIB réel (ajustée sur l'inflation) — est égale à environ 6 % de la croissance moyenne (2,1 %) du PIB canadien réel des cinq dernières années (entre 2013 et 2018). Il s'agit d'une baisse notable équivalente à plus du tiers de la taille de l'économie de l'Île-du-Prince-Édouard ou du secteur canadien de la fabrication de véhicules à moteur (StatCan, 2018c).

Dans le modèle du comité d'experts, la production est la combinaison de la main-d'œuvre, du capital et de la PMF. Comme noté plus haut, les secteurs d'activité qui utilisent relativement plus de main-d'œuvre seront frappés relativement plus durement par la RAM. La figure 4.3 ventile la variation en points de pourcentage du PIB réel par secteur d'activité et montre qu'environ 50 % de la baisse d'activité économique s'est produite dans les secteurs les plus exigeants en main-d'œuvre : récréation et culture (-0,19 %), transport (-0,18 %) et services publics (-0,18 %). Il s'agit des secteurs d'activité dans

lesquels l'interaction humaine est essentielle aux services fournis, comme les événements sportifs et musicaux, les musées et galeries, les aéroports et gares ferroviaires et les établissements d'enseignement. Comme nous le verrons au chapitre 5, les réductions d'activité économique concordent avec la baisse du tourisme et des voyages d'affaires qu'entraîne la RAM.

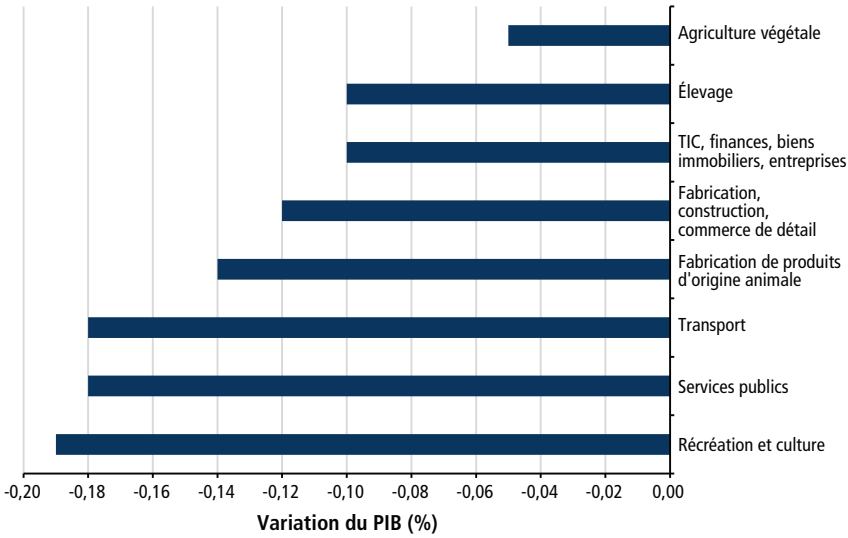


Figure 4.3

Baisse du PIB par secteur d'activité, 2018

La figure représente la baisse en points de pourcentage du PIB pour huit secteurs d'activité canadiens. En 2018, l'économie canadienne était d'environ 0,2 % plus faible à cause de la résistance aux antimicrobiens.

En revanche, les secteurs faisant plus appel au capital, comme l'agriculture végétale (-0,05 %), l'élevage (-0,10 %) et les TIC, les biens immobiliers et la finance (-0,10 %) ont enregistré une faible baisse de l'activité économique. Comme le modèle du comité ne tient pas compte des effets de la RAM sur la santé des animaux, sur les pratiques industrielles animalières ou sur le commerce de produits d'origine animale, il sous-estime les répercussions sur l'élevage. Le comité étudie cette question plus en détail à la section 4.3.

Le Canada a dépensé plus de 800 millions de dollars en antimicrobiens pour la santé humaine en 2017 (ASPC, 2018a). D'après les simulations effectuées au moyen du modèle du comité d'experts, si les antimicrobiens de première ligne avaient été complètement inefficaces, les infections résistantes auraient

causé 17 300 décès et 2,7 millions de jours d'hospitalisation de plus en 2018[14]. Toutes choses étant égales par ailleurs, en sauvant des vies et en prévenant les hospitalisations, les antimicrobiens ont contribué pour 6,1 milliards de dollars à l'économie canadienne cette année-là. Pour le comité, ce chiffre correspond à l'estimation de la *valeur économique actuelle* des antimicrobiens de première ligne. Vus de cette manière, les antimicrobiens efficaces sont un important intrant de l'activité économique et produisent un rendement significatif.

4.2.2 On estime que l'économie canadienne pourrait perdre de 268 à 388 milliards de dollars de PIB d'ici à 2050 si le taux de résistance demeurait constant ou continuait à augmenter jusqu'à 40 %

Selon les simulations effectuées au moyen du modèle du comité d'experts, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne devait atteindre 40 % ou 100 % d'ici à 2050, environ de 1 décès sur 26 à 1 décès sur 9, respectivement, seraient attribuables à la RAM au Canada. Il s'agit d'une hausse considérable par rapport au statu quo illustré par la figure 4.4. Si le taux de résistance devait augmenter à 40 % ou à 100 %, la RAM serait responsable d'environ 13 700 à 39 600 décès en 2050. Combinée au fort taux d'hospitalisation, cette réduction de l'offre de main-d'œuvre effective entraînerait une baisse annuelle du PIB canadien de 21 à 44 milliards de dollars en 2050 (figure 4.5). Même si le taux de résistance devait demeurer tel qu'il est aujourd'hui (26 %), on estime que la RAM provoquerait une réduction du PIB canadien de 13 milliards de dollars d'ici à 2050. L'économie canadienne serait, en moyenne, de 0,5 à 0,7 % plus petite en 2050 si le taux de résistance était celui d'aujourd'hui ou grimpait à 40 %; dans ce dernier cas, la baisse correspondrait au tiers du PIB du Manitoba ou du secteur de l'extraction des sables bitumineux (StatCan, 2018c).

Comme l'illustre la figure 4.6, dans le scénario du pire cas, où la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteint 100 % en 2050, la plus grande réduction du PIB se produirait dans les secteurs les plus exigeants en main-d'œuvre, soit à la récréation et la culture (-3,2 %), le transport (-3,0 %) et les services publics (-2,5 %). Une telle contraction à l'échelle de l'économie s'est rarement vue dans l'histoire canadienne d'après-guerre, une baisse de cette ampleur étant seulement survenue au sommet des récessions des années 1980 et de 2008–2009. Dans un monde dans lequel la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteindrait 100 % en 2050, le Canada perdrait chaque année plus que l'équivalent des PIB combinés de l'Île-du-Prince-Édouard et de la Nouvelle-Écosse ou du quart du PIB du secteur de la fabrication (StatCan, 2018c).

14 Selon le modèle du comité d'experts, 17 300 est la différence entre la résistance actuelle (26 %) et un scénario de simulation dans lequel la résistance aux antimicrobiens de première ligne serait de 100 %.

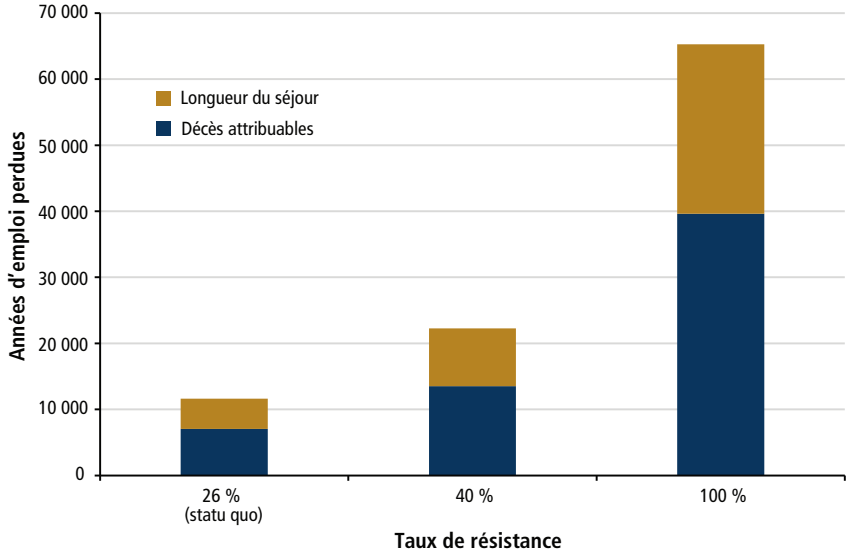


Figure 4.4

Nombre d'années d'emploi perdues selon trois scénarios de résistance en 2050

La figure compare le nombre d'années d'emploi perdues — décès plus longueur de séjour hospitalier (LSH) — en 2050 selon trois scénarios de résistance : la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure constante à 26 %, elle atteint 40 % et elle atteint 100 %.

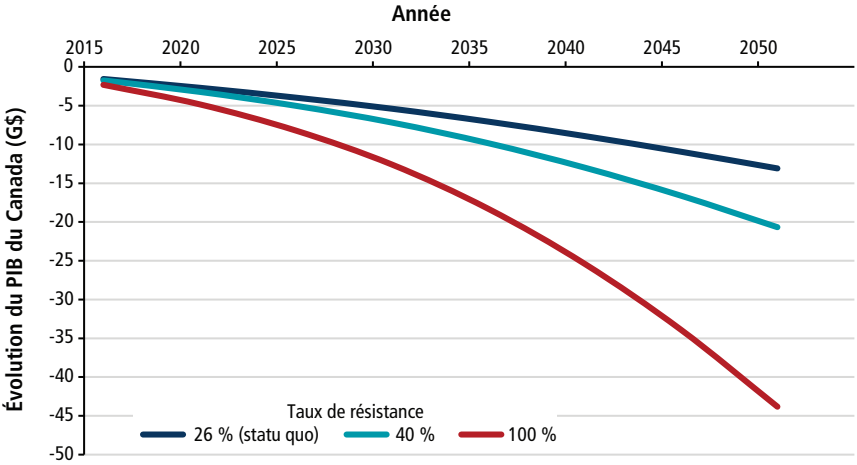


Figure 4.5

Évolution annuelle du PIB du Canada, 2016–2050

La figure représente la baisse annuelle du PIB du Canada pour les trois scénarios de résistance : la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure constante à 26 % (statu quo, bleu foncé), elle atteint 40 % (turquoise) et elle atteint 100 % (rouge).

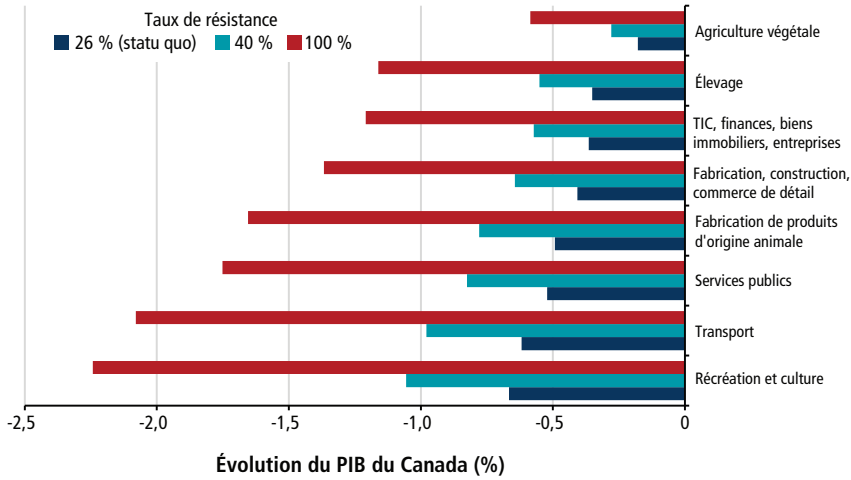


Figure 4.6

Évolution du PIB du Canada par secteur d'activité, 2050

La figure représente la baisse annuelle du PIB du Canada en pourcentage pour huit secteurs d'activité canadiens en 2050, selon trois scénarios de résistance : la résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure constante à 26 % (bleu foncé), elle atteint 40 % (turquoise) et elle atteint 100 % (rouge).

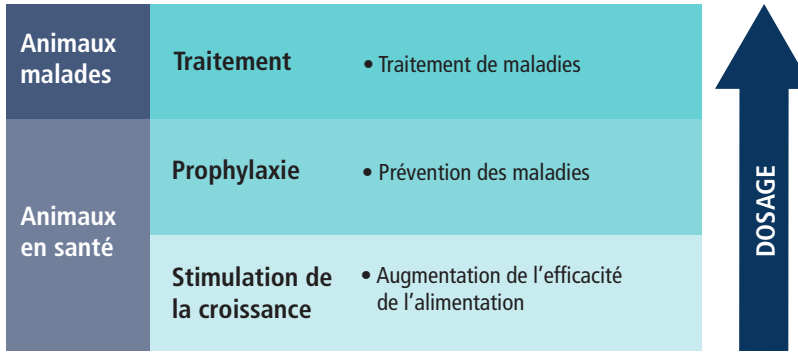
Étant donné que les décès attribuables à la RAM réduisent de manière permanente la taille de la population active, les effets de la résistance s'accumulent avec le temps. Comme l'illustre la figure 4.5, même si la résistance devait demeurer à son niveau de 2018, l'économie canadienne perdrait encore cumulativement environ 268 milliards de dollars de PIB entre 2018 et 2050. Si la résistance atteignait 40 % ou 100 %, on estime que la RAM entraînerait une perte de PIB de 388 ou 750 milliards de dollars, respectivement, durant cette période. Dans ce sens, la valeur future des antimicrobiens correspond à la différence entre le statu quo et une situation hypothétique dans laquelle les antimicrobiens ne fonctionneraient plus du tout. Pour le comité d'experts, cette différence — 800 milliards de dollars — est la *valeur économique future* des antimicrobiens. Cette valeur est de plus en plus menacée à mesure que le monde dispose de moins en moins d'antimicrobiens efficaces.

4.3 INCIDENCES DE LA RAM SUR LE SECTEUR DE L'ÉLEVAGE

En 2018, le secteur de l'élevage a apporté une contribution directe d'environ 5,6 milliards de dollars à l'économie canadienne (StatCan, 2018c). Comme les autres secteurs agricoles de taille similaire, tels que l'agriculture végétale, la pêche et la foresterie, l'élevage représente une faible proportion de l'économie, il comptait pour moins de 1 % du PIB en 2016. Si l'élevage a connu une croissance semblable à celle de l'économie canadienne, l'emploi y a notablement baissé ces deux dernières décennies (StatCan, 2018a, 2018c). Implantés dans tout le pays, les éleveurs canadiens font partie de la chaîne d'approvisionnement mondiale, qui a remplacé la main-d'œuvre par le capital, investissant davantage dans les distributeurs automatiques d'aliments que dans les ouvriers agricoles.

Le secteur de l'élevage représentait 78 % de l'UAM totale (mesurée par le nombre de kilogrammes d'ingrédients actifs) au Canada en 2016 (ASPC, 2017a). Comme l'illustre la figure 4. 7, les antimicrobiens sont employés à trois fins principales en élevage. Premièrement, comme chez les humains, ils servent à traiter les infections. L'usage thérapeutique des antimicrobiens sur les animaux cliniquement malades est essentiel pour le bien-être des animaux et pour la production alimentaire (Aarestrup, 2015; O'Neill, 2015). Les antimicrobiens sont un outil de santé animalière efficace, particulièrement dans les fermes où les conditions sont mauvaises. Un volume significatif d'antimicrobiens a toujours été utilisé de manière prophylactique sur les animaux pour empêcher l'apparition d'infections dans les troupeaux sains et pour promouvoir la croissance (gain de poids). L'UAM à des fins de prévention et de stimulation de la croissance est particulièrement répandue dans la production intensive d'animaux destinés à l'alimentation, dans laquelle les bêtes sont souvent parquées sous forte densité et gardées dans des espaces confinés (Aarestrup, 2015; O'Neill, 2015). Comme le souligne Aarestrup (2015), « les antimicrobiens sont un outil de gestion intégrée couramment utilisé et dans de nombreux cas, les agriculteurs ne sont même pas conscients qu'ils les utilisent ou dans quel but ils le font » [traduction libre].

Comme l'illustre la figure 4.8, la majorité des antimicrobiens consommés par les animaux d'élevage canadiens entre 2013 et 2016 l'étaient à des fins préventives. Depuis 2006 dans l'Union européenne et depuis 2018 au Canada, l'usage des antimicrobiens pour stimuler la croissance est interdit (CE, 2005; GC, 2018). Les récents changements réglementaires intervenus au Canada, qui exigent une ordonnance de vétérinaire pour recourir à des AIM sur les animaux destinés à l'alimentation, combinés aux mesures volontaires prises par les producteurs, aux exigences du marché et autres facteurs, devraient amener une réduction marquée l'UAM prophylactique sur ces animaux au pays. On prévoit que ces changements réglementaires diminueront considérablement l'UAM dans l'agriculture animalière.

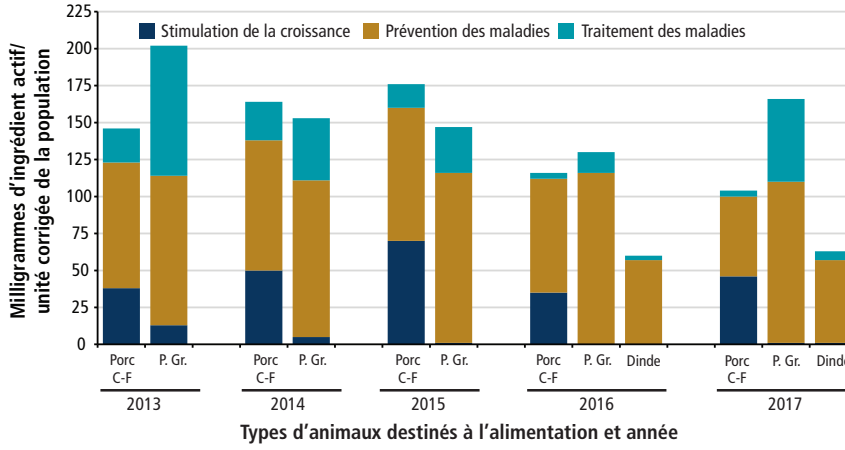


Reproduit avec la permission d'O'Neill (2015)

Figure 4.7

Trois utilisations des antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation

La figure compare trois utilisations et dosages relatifs des antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation.



Source des données : ASPC, 2017a

Figure 4.8

Utilisation des antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation au Canada, 2013–2016

La figure illustre les tendances dans la proportion d'antimicrobiens par finalité, utilisés sur les porcs de croissance-finition (porcs C-F), les poulets à griller (P. Gr.) et dans les fermes sentinelles d'élevage de dindes, d'après les estimations du nombre de milligrammes d'antimicrobiens par kilogramme d'animal. Les porcs de croissance–finition et les poulets à griller sont des animaux pour lesquels l'UAM est élevée en élevage intensif conventionnel. Mais la tendance est à la réduction de l'UAM sur ces animaux.

4.3.1 Les avantages de l'UAM en matière de stimulation de la croissance des animaux d'élevage ont graduellement diminué

En principe, les stimulateurs de croissance antimicrobiens (SCA) peuvent avoir un effet positif sur la productivité agricole par au moins deux mécanismes : par « l'amélioration du taux de croissance et l'efficacité de l'alimentation des animaux et, possiblement, par l'accroissement de la productivité de la main-d'œuvre ou du capital en se substituant à l'UAM dans les pratiques de gestion de l'hygiène dans les bâtiments d'élevage et durant le transport des animaux » [traduction libre] (Laxminarayan *et al.*, 2015). La réponse en matière de croissance aux doses d'antimicrobiens utilisées pour la stimulation et la prévention (doses sous-thérapeutiques) varie considérablement selon l'espèce, l'âge, la constitution génétique et les conditions d'hygiène et de gestion (Laxminarayan *et al.*, 2015). La terminologie relative à l'utilisation à des fins de stimulation de la croissance et sous-thérapeutiques est imprécise et sème la confusion, mais elle décrit les quantités d'antimicrobiens réglementées, qui datent souvent de l'approbation réglementaire accordée dans les années 1950 (Prescott, 2006). Même si les SCA sont utilisés depuis 50 ans, on manque de renseignements récents et fiables sur ses effets sur la productivité; toutefois, on dispose de plus en plus de données probantes laissant penser qu'ils n'ont pas autant de bénéfices économiques que l'on pensait, surtout dans les pays employant des techniques d'élevage avancées (Aarestrup, 2015; O'Neill, 2015). Les études menées avant les années 1980 rapportent une amélioration de 5 à 15 % du taux de croissance et de l'efficacité alimentaire chez le cochon, la volaille et les bovins soumis à des antimicrobiens sous-thérapeutiques (Cromwell, 2002). Des recherches réalisées plus récemment au Danemark, en Suède et aux États-Unis relèvent toutefois des effets plus limités de l'utilisation de SCA, avec un accroissement de la production statistiquement non significatif ou de 1 à 3 %. Sept de ces études sont résumées au tableau 4.4.

À partir de ces publications, Sneeringer *et al.* (2015) ont simulé le retrait des antimicrobiens généralement utilisés à des fins de production et ont constaté que les SCA ont des effets limités sur la productivité de l'élevage de bétail à l'échelle de la ferme (environ 1 à 3 %). Se servant d'un modèle d'EGC, Laxminarayan *et al.* (2015) ont estimé la baisse potentielle de production mondiale de viande consécutive à l'interdiction planétaire des SCA. Ils ont comparé un scénario de forte incidence sur la croissance (basé sur des données des années 1980) avec un scénario de faible incidence sur la croissance (basé sur les données des années 2000); selon leurs projections, l'interdiction des SCA entraînerait une baisse annuelle mondiale de 14 à 44 milliards de dollars US. Pour le Canada, ils ont estimé la baisse à 1,1 % (données des années 2000) à 5,6 % (données des années 1980), ce qui mènerait à une perte de 180 à 880 millions de dollars en valeur de viande chaque année (Laxminarayan *et al.*, 2015).

Tableau 4.4

Modification de la productivité à la suite du retrait des stimulateurs de croissance antimicrobiens

Pays	Animal d'élevage	Année	Effets	Source
Danemark	Poulet à griller	1995–1999	Aucun effet sur la productivité Augmentation mineure (<1 %) du taux de conversion alimentaire	Emborg *et al.*, 2001
Suède	Veau laitier	2007	Économies de coûts de 10 $ US par veau	Berge *et al.*, 2009
États-Unis	Poulet à griller	1998–2001	Économies de coûts de 0,45 % par poulet	Graham *et al.*, 2007
États-Unis	Poulet à griller	1998–2001	Baisse de 1 % du taux de conversion alimentaire	Engster *et al.*, 2002
États-Unis	Porc de croissance-finition	1990 et 1995	Baisse de 0,5 % du gain de poids moyen quotidien Baisse de 1,1% du taux de conversion alimentaire	Miller *et al.*, 2003
États-Unis	Poulet à griller	2009	Aucun effet sur la production	MacDonald et Wang, 2011
États-Unis	Porc de croissance-finition	2011	Baisse de 1 % de la production	Key et McBride, 2014

Ce tableau compare les effets des stimulateurs de croissance antimicrobiens sur la productivité animale dans trois pays et selon sept études.

La baisse de la réponse de croissance aux antimicrobiens chez les animaux d'élevage avec le temps pourrait s'expliquer par le fait que la santé des animaux et les pratiques de gestion des troupeaux se sont améliorées durant la même période. La baisse graduelle de l'efficacité des SCA sur les animaux d'élevage a été associée, entre autres, à des améliorations significatives de la nutrition, de l'hygiène, des pratiques d'élevage, du contrôle des infections, de la vaccination, de la biosécurité, de la gestion des déchets, des diagnostics et de l'étalonnage[15] (Aarestrup, 2015; Laxminarayan *et al.*, 2015; O'Neill, 2015). Comme le relèvent Laxminarayan *et al.* (2015), avec « les changements radicaux intervenus dans le secteur animalier ces 30 dernières années dans les pays de l'OCDE, tous

15 Ces pratiques incluent « des bâtiments entièrement fermés et plus rigoureusement construits, l'amélioration de la régulation de température intérieure, des protocoles de biosécurité étendus visant l'intrusion d'animaux sauvages et de rongeurs, le changement et le lavage des vêtements des ouvriers et la limitation de l'accès des personnes de l'extérieur, l'élevage en bande unique et des formulations d'aliments ciblant le stade de production » [traduction libre] (Laxminarayan *et al.*, 2015).

ces paramètres essentiels [nutrition, pratiques d'hygiène, potentiel génétique des animaux, état de santé] ont changé, ce qui pourrait expliquer la baisse de l'efficacité des SCA » [traduction libre]. Une autre explication pourrait être le développement d'une résistance possible aux cibles antimicrobiennes largement inconnues de ces stimulateurs.

Les expériences menées au Danemark et aux Pays-Bas prouvent que la réduction de l'UAM à l'échelle de la ferme n'a pas d'effet majeur sur la productivité lorsqu'elle est couplée à de bonnes pratiques de gestion du troupeau. Le Danemark a commencé à interdire certains antimicrobiens en 1995 et en 2000, il avait graduellement éliminé tous les SCA. Il a également mis sur pied DANMAP, un système de surveillance de la RAM chez les animaux d'élevage et chez les humains (Cogliani *et al.*, 2011; O'Neill, 2015). De 1992 à 2008, l'UAM chez le cochon a baissé de 51 %, alors que la production augmentait de 47 %, ce qui montre que les SCA ne sont pas nécessaires à la compétitivité (Cogliani *et al.*, 2011). Cependant, durant cette période, le nombre d'exploitations porcines a diminué, ce qui porte à croire que « seules les fermes employant de bonnes techniques de gestion ont pu demeurer rentables [et que] le passage aux nouvelles pratiques d'élevage reposant moins sur les antimicrobiens comportait des coûts initiaux pour les agriculteurs danois » [traduction libre] (O'Neill, 2015). Cet exemple met en évidence le fait que si la réduction de l'UAM peut ne pas porter préjudice au secteur de l'élevage dans son ensemble, les fermes ne pouvant pas se permettre ou choisir d'investir dans la gestion du troupeau peuvent ne plus être rentables.

Si les Pays-Bas ont mis sur pied leur système de surveillance de la RAM — MARAN — en 1999, ils n'ont pas interdit les SCA avant que l'interdiction généralisée dans l'Union européenne n'entre en vigueur en 2006 (O'Neill, 2015). Entre 2007 et 2012, la production des élevages néerlandais est restée constante malgré une baisse de l'UAM de 56 % (McKenna, 2014). « L'expérience néerlandaise montre qu'il est possible [grâce à l'adoption de bonnes pratiques de gestion des troupeaux] de réduire rapidement l'utilisation des antibiotiques tout en restant productif » [traduction libre] (O'Neill, 2015).

Les importantes lacunes en matière de données empêchent une estimation plus complète des incidences de la RAM sur la productivité du secteur de l'élevage. Le Canada ne dispose pas d'un système national de déclaration de la résistance des pathogènes animaliers endémiques importants dans différentes branches de

l'agriculture animale; les données nationales sont donc difficiles à obtenir. Le comité d'experts ne connaît pas d'estimation publiée des coûts de la réponse à la hausse actuelle et prévue de la RAM, qui pourraient comprendre :

- les possibles coûts de l'obligation de prescription vétérinaire pour les antimicrobiens administrés aux animaux destinés à l'alimentation;
- les ajustements des coûts de production à la suite des changements de méthode de production;
- les répercussions de toute future pratique d'étalonnage (p. ex. établissement d'un système « carton jaune ») sur les exigences d'amélioration des bâtiments de production (p. ex. meilleur système d'aération ou meilleur système de biosécurité);
- les coûts de la hausse de la vaccination et de l'amélioration de la nutrition.

4.3.2 La RAM peut nuire à la productivité de l'élevage animal

Le comité d'experts admet que la résistance de certains pathogènes importants endémiques des animaux destinés à l'alimentation est un problème grave et croissant. Pour évaluer l'ampleur de l'effet de la RAM sur l'élevage, il a estimé que l'augmentation de la résistance pourrait réduire la PMF de ce secteur (section 4.1) jusqu'à 10 % d'ici à 2050 en raison de la baisse de la productivité, de la hausse des décès et des maladies chez les animaux et des coûts de l'investissement dans d'autres pratiques de gestion du troupeau ou dans de nouvelles installations de production. Dans le modèle du comité, une réduction de la *productivité* de l'élevage (c.-à-d. de la PMF) de 10 % se traduit par une réduction d'environ 3 % de la *production* (Laxminarayan *et al.*, 2015; Nicholson, 2018).

- **Productivité des animaux —** On ne trouve pas preuves dans les publications d'une baisse significative de la productivité des animaux à la suite de l'élimination des AIM dans les pays dotés d'une agriculture animale intensive bien développée. Les estimations indiquent une baisse de productivité de 0 à 3 % à la suite de la réduction de l'UAM à des fins de stimulation de la croissance, à condition que les exploitations adoptent de bonnes pratiques de gestion du troupeau (Sneeringer *et al.*, 2015).

- **Santé des animaux —** Plus notablement, le comité ne connaît pas d'estimation des effets négatifs sur la santé des animaux de la hausse de la RAM, qui limiterait l'efficacité des antimicrobiens en usage thérapeutique ou préventif. Si la RAM devait accroître les taux de morbidité et de mortalité chez les animaux d'élevage, la baisse de la productivité pourrait être bien plus grande que la baisse due à l'élimination des antimicrobiens à des fins de stimulation de la croissance ou de prévention des maladies.

- **Pratiques de gestion du troupeau —** Si, comme le croit le comité d'experts, la RAM est un problème qui ne va aller qu'en s'aggravant, le secteur de l'élevage sera forcé d'adopter de meilleures pratiques de gestion du troupeau sous peine de faire face à une baisse de la productivité. Comme le modèle du comité d'experts présume qu'il n'y a pas d'adaptation ou de changement aux pratiques de gestion du troupeau, la simulation d'une baisse de la productivité allant jusqu'à 10 % peut intégrer une partie des coûts d'adaptation liés à l'amélioration de la nutrition, de l'hygiène, des pratiques d'élevage, du contrôle des infections, de la vaccination, de la biosécurité, de la gestion des déchets, des diagnostics et de l'étalonnage.

Il est extrêmement difficile de prévoir avec certitude les incidences de la RAM sur le secteur de l'élevage, en partie parce qu'il n'existe pas de données nationales. Les estimations du modèle du comité d'experts s'appuient sur ce qui pourrait se passer avec les pratiques de gestion du troupeau actuelles sous l'effet d'une tendance à la hausse de la résistance de certains pathogènes importants d'animaux destinés à l'alimentation. Cependant, si les pratiques de gestion du troupeau s'améliorent, la RAM pourrait avoir un effet relativement faible sur le secteur, alors que si ces pratiques restent les mêmes et que les pathogènes bactériens continuent à acquérir ou à développer une résistance et à se propager, la RAM pourrait avoir des répercussions non négligeables sur les marchés canadiens et internationaux. La RAM représente un risque actuel et une menace future pour l'élevage. Comme il est examiné au chapitre 6, cela porte à croire qu'on a besoin d'une approche multidimensionnelle pour s'attaquer à la RAM dans le secteur de l'élevage, et notamment d'améliorer la surveillance, la biosécurité (c.-à-d. la prévention et le contrôle des infections), la gestion et la recherche et innovation.

4.3.3 La RAM peut nuire au commerce de produits d'origine animale

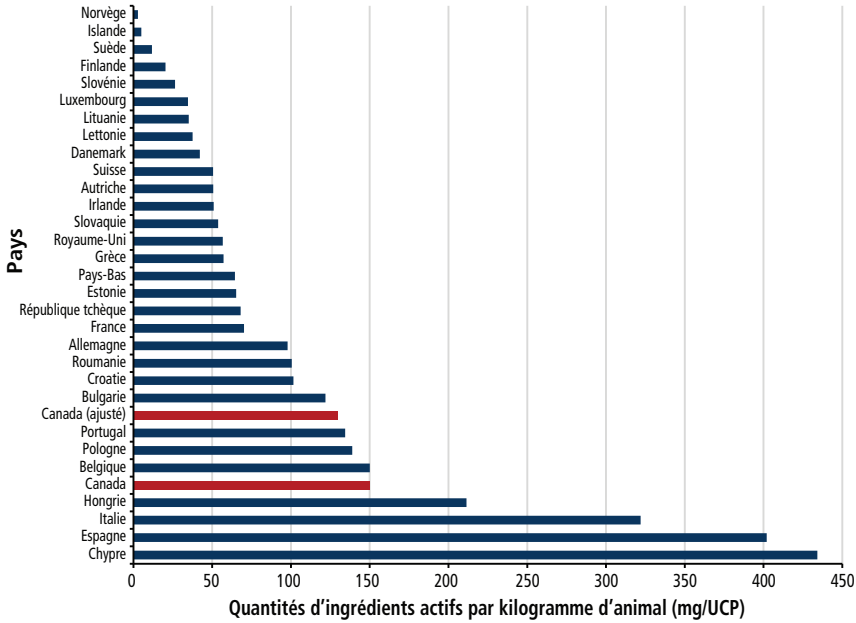
En dépit de la diversification des échanges avec l'ouverture sur la Chine, le Japon et d'autres pays, plus de la moitié du commerce canadien de produits animaux s'effectue avec les États-Unis (StatCan, 2018b). Comme les exploitations canadiennes et américaines ont des pratiques similaires et utilisent des quantités similaires d'antimicrobiens (Sneeringer *et al.*, 2015) et comme les récents changements réglementaires en matière d'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation vont généralement de pair, il est improbable que la hausse de la RAM ait une incidence majeure sur le commerce nord-américain de produits d'origine animale. Cependant, la situation en ce qui concerne le commerce des produits animaux avec d'autres pays peut changer considérablement avec l'intensification des efforts mondiaux pour atténuer la résistance.

Comme il est noté à la section 2.2.2, les changements apportés en 2018 à la réglementation fédérale canadienne, qui ont entraîné l'interdiction des SCA sur les animaux destinés à l'alimentation, devraient réduire l'UAM dans la production de ces mêmes animaux, et le futur Plan d'action pancanadien pourrait encore amplifier cet effet (GC, 2018). De même, la RAM et son influence sur le commerce mondial des produits animaux font l'objet d'intenses discussions au sein de la Commission du Codex Alimentarius, l'organe international responsable de l'établissement des normes de sécurité alimentaire dans le commerce planétaire (FAO *et al.*, 2015; George, 2019). Actuellement, les directives de la Commission offrent aux pays la possibilité de limiter l'importation de produits d'origine animale renfermant des bactéries résistantes aux antimicrobiens, même si les progrès dans l'élaboration de normes internationales concernant l'UAM sont lents, en raison de la complexité technique et scientifique, des obligations politiques et juridiques et de l'énorme quantité de normes et de lignes directrices que comprend le Codex (George, 2019).

Comme les animaux destinés à l'alimentation et les produits d'origine animale « s'échangent dans le monde entier […], les décisions relatives à la RAM dans un pays sont aujourd'hui un problème pour tous les pays » [traduction libre] (Aarestrup, 2015). À mesure que l'inquiétude concernant la RAM augmente, il est possible que, comme d'autres pays, le Canada restreigne l'importation de produits animaux en provenance de pays dans lesquels l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation est inadéquate ou dans lesquels la RAM dans les aliments importés est jugée problématique. Pourtant, peu « voire aucun pays ne vérifie aujourd'hui systématiquement la présence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens dans les aliments importés (qu'ils soient immédiatement dangereux ou pas) » [traduction libre] (George, 2019). Les raisons invoquées pour cette inaction sont souvent centrées sur la prétention que l'on ne dispose pas de preuves scientifiques suffisantes ou sur la nécessité de respecter tout d'abord les préceptes de l'Organisation mondiale du commerce (George, 2017, 2019). L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) ne contrôle pas la présence de bactéries résistantes dans les produits animaux importés (ASPC, 2015) et les normes du Codex demeurent complexes et chargées politiquement (George, 2019).

Après avoir déjà interdit les SCA en 2006, le Parlement européen a récemment voté la limitation de l'emploi préventif des antimicrobiens et l'interdiction de l'usage d'antimicrobiens sans ordonnance et d'antimicrobiens réservés à l'humain sur les animaux destinés à l'alimentation (PE, 2018). Cette législation restreindra également l'importation de produits d'origine animale en provenance

de pays utilisant les AIM pour la stimulation de la croissance et la prévention des maladies. Le secteur de l'élevage canadien utilise plus d'antimicrobiens que dans la plupart des pays européens et se classait 8e sur 31 pays de l'OCDE au chapitre de la quantité de médicaments par rapport au poids des animaux (mg de médicaments/kg d'animal) en 2016 (si on utilise les poids moyens canadiens au traitement) (figure 4.9); il pourrait donc être visé par les restrictions commerciales européennes. Même en l'absence de restrictions commerciales officielles, les produits animaux canadiens peuvent devenir moins attrayants à mesure que les consommateurs dans d'autres pays s'inquiètent davantage de la RAM dans le monde. Si le Canada limitait ses importations en provenance de pays dans lesquels les bactéries résistantes dans les produits animaux ont été décelées, ces pays pourraient exercer des représailles en cessant d'importer des produits animaux canadiens plutôt que de modifier l'UAM dans leur propre production animale.



Reproduit avec la permission de l'ASPC (2017a)

Figure 4.9

Vente d'antimicrobiens pour l'élevage, 2016

La figure compare les ventes d'antimicrobiens destinés à l'élevage entre le Canada et 30 pays européens. La marque canadienne *ajustée* repose sur le poids moyen des animaux canadiens au traitement, alors que les autres marques correspondent au poids moyen des animaux européens.

En résumé, si le Canada ne réduit pas à long terme l'UAM, les autres pays commenceront à exercer des pressions sur lui, peut-être en restreignant leurs importations canadiennes. Le comité d'experts a modélisé un tel scénario — dans lequel les exportateurs canadiens de produits animaux se heurtent à des restrictions commerciales dans les marchés d'importation — sous forme d'une réduction de 10 % des exportations d'animaux destinés à l'alimentation. Il constate que l'UAM dans l'agriculture animale devrait diminuer significativement sous l'effet des récents changements réglementaires examinés plus haut.

4.3.4 Le secteur canadien de l'élevage pourrait perdre de 26 à 235 milliards de dollars d'ici à 2050 à cause de la RAM

On estime que la RAM a coûté au secteur canadien de l'élevage 200 millions de dollars en 2018 à cause de ses répercussions sur la productivité de la main-d'œuvre. La résistance actuelle aux antimicrobiens de première ligne (26 %) a réduit le nombre et la productivité des ouvriers agricoles, ce qui a conduit à une baisse d'environ 0,2 % du PIB du secteur. Si la RAM reste à son niveau actuel, elle coûtera cumulativement au secteur 26 milliards de dollars d'ici à 2050 en perte de productivité des ouvriers. Comme l'illustre la figure 4.10, si la résistance aux antimicrobiens de première ligne devait grimper à 40 %, le secteur de l'élevage pourrait perdre environ 11 milliards de dollars supplémentaires à cause de la baisse de la productivité des ouvriers. Même selon cette hypothèse prudente, le déclin de la santé de la population active dans le secteur de l'élevage pourrait entraîner une baisse du PIB sectoriel de 0,5 % par an d'ici à 2050.

Cependant, comme il est noté à la section 4.1.2, le comité d'experts sous-estime probablement la réduction de l'activité économique du secteur, car son modèle ne prend pas en considération les changements intervenus dans la productivité animale ou dans le commerce de produits animaux. Pour tenir compte de certains de ces effets supplémentaires sur l'élevage, le comité a simulé deux autres scénarios :

- **Baisse de la productivité jusqu'à 10 % —** Principalement à la suite de la hausse de la résistance des pathogènes des animaux destinés à l'alimentation et, à un degré moindre, de la baisse de l'UAM à des fins de stimulation de la croissance et de prévention, la productivité (PMF) du secteur canadien de l'élevage enregistre une baisse allant jusqu'à 10 % d'ici à 2050. Cet effet est vaste et pourrait coûter jusqu'à 185 milliards de dollars entre 2020 et 2050.

- **Restriction des exportations jusqu'à 10 % —** En raison des craintes concernant l'UAM sur les animaux et de l'expansion de la RAM qu'elle provoque, le Canada fait face à des restrictions à l'exportation de la part des marchés d'importation dans d'autres pays. Les exportations de produits alimentaires

animaux canadiens enregistrent une baisse allant jusqu'à 10 %. Cet effet est bien moindre que celui de la baisse de la productivité et pourrait coûter jusqu'à 4 milliards de dollars en exportation sur 30 ans.

Les effets individuels et combinés de la réduction de la productivité de la main-d'œuvre ainsi que la réduction de 10 % de la productivité des animaux et des exportations sont illustrés à la figure 4.10. D'après les simulations du modèle du comité d'experts, la RAM pourrait coûter au secteur de l'élevage jusqu'à 225 milliards de dollars au cours des 30 prochaines années si la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteint 40 % et si la productivité animale est de 10 % inférieure à ce qu'elle est aujourd'hui.

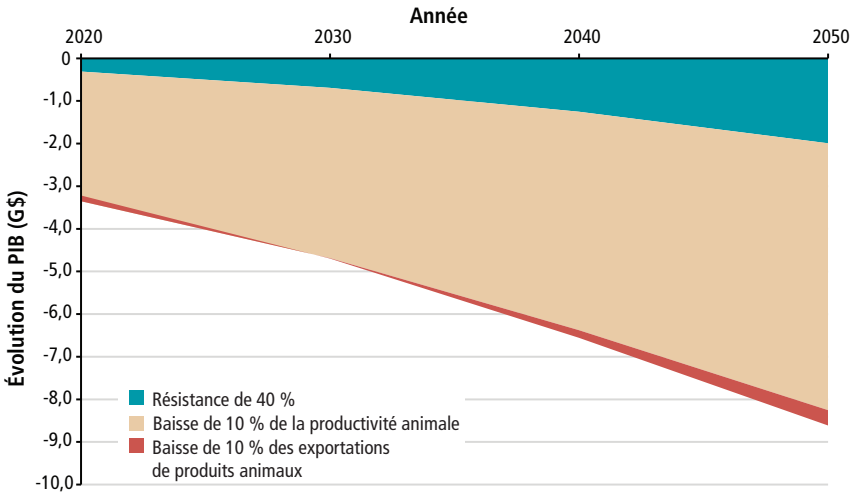


Figure 4.10

Incidences possibles de la résistance aux antimicrobiens sur le secteur de l'élevage canadien, 2020–2050

La figure combine la baisse annuelle cumulée du PIB du secteur de l'élevage due à trois raisons : (i) la résistance aux antimicrobiens de première ligne atteint 40 % en 2050 (zone turquoise); (ii) baisse de 10 % de la productivité des animaux destinés à l'alimentation en 2050 (zone beige); et (iii) restrictions à l'exportation du commerce de produits animaux (zone orange). D'ici à 2050, l'effet cumulé de la RAM pourrait coûter près de 9 milliards de dollars par année.

Si la RAM augmente chez les pathogènes des animaux destinés à l'alimentation — menaçant ainsi la santé des animaux d'élevage — et comme la baisse de l'UAM entraînera la modification des pratiques d'élevage, le secteur continuera à s'ajuster et à trouver de nouvelles façons d'employer moins d'antimicrobiens grâce à l'innovation en matière de pratiques et de bâtiments, de gestion du troupeau, de vaccination et d'éradication des maladies. Ce qui demeure flou, ce sont les conséquences à long terme de ces stratégies sur la santé des animaux, la rentabilité des fermes et le prix des aliments. Le comité d'experts pense qu'une première étape vers une plus grande clarté à ce sujet serait de mettre sur pied un système national de déclaration de l'UAM et de la RAM dans l'élevage des animaux destinés à l'alimentation (en particulier concernant les AIM et les pathogènes animaux endémiques) et d'améliorer le processus de déclaration de la production et de la productivité dans le secteur.

4.4 CONCLUSION

Le comité d'experts estime qu'en 2018, de 1 à 50 décès au Canada étaient attribuables aux infections bactériennes résistantes pour les 10 syndromes cliniques importants. Si le taux de résistance aux antimicrobiens de première ligne augmentait à 40 % d'ici à 2050, les infections bactériennes résistantes causeraient de 1 à 26 décès, ce qui supprimerait pratiquement 400 milliards de dollars du PIB de ce fait. Ces chiffres soulignent l'important délai séparant la cause et les effets de la RAM, qui exige que des mesures soient prises dès aujourd'hui pour un problème qui empirera. Il est difficile d'estimer les coûts et les incidences futures de la RAM à partir des données actuelles, en raison du rythme intrinsèquement incertain de l'émergence et de la propagation de la résistance. De plus, les estimations présentées dans ce chapitre reposent sur plusieurs jugements et hypothèses de modélisation pouvant être remis en cause. Résultat, ces hypothèses produisent des estimations plus prudentes des futures incidences. L'ampleur de ces estimations est alarmante et envoie un signal fort pour un investissement et une coopération mondiaux.

5

Incidences sociales de la résistance aux antimicrobiens aujourd'hui et dans un futur où les antimicrobiens seraient limités

- Facteurs de risque associés aux infections résistantes chez les humains
- Gravité potentielle des infections dans un futur où les antimicrobiens seraient limités
- Incidences sociales potentielles de la RAM dans un futur où les antimicrobiens seraient limités
- Conclusion

5 Incidences sociales de la résistance aux antimicrobiens aujourd'hui et dans un futur où les antimicrobiens seraient limités

Principales constatations

Le contact avec le système de santé est un facteur de risque prédominant de contraction d'une infection résistante. Ceci est en partie dû au fait que les personnes ayant besoin de soins peuvent avoir un historique de traitement antimicrobien ou un problème de santé antérieur les prédisposant aux infections résistantes (p. ex. personne dont le système immunitaire est fragilisé ou affaibli, notamment les très jeunes et les personnes âgées).

Le plus grand facteur de risque de contraction d'une infection résistante est un traitement antimicrobien antérieur.

Si les antimicrobiens sont limités dans le futur, plus de personnes au Canada verront leur qualité de vie décliner à cause de la morbidité et de la mortalité liées aux infections résistantes. L'effet sera inégalement distribué, certains groupes sociodémographiques présentant plus de risques d'infection.

La hausse du taux de RAM influera directement sur la prestation de soins de santé, restreindra les voyages et accroîtra la surveillance, l'isolement et la quarantaine.

Les réactions à l'augmentation de la RAM auront probablement des conséquences sur la société en entraînant une réduction de la confiance, du capital social et du bien-être et l'augmentation des inégalités sociales dans la société canadienne.

Ce chapitre résume les facteurs de risque cliniques, comportementaux et sociodémographiques clés qui accroissent la probabilité de contracter une infection résistante et la façon dont ils s'agrègent chez certains groupes sociaux. Le comité d'experts s'est appuyé sur des résumés d'études de cas cliniques publiées pour illustrer de manière tangible les incidences sociales actuelles de la RAM au Canada. Se basant sur les données probantes épidémiologiques et cliniques, étayées par la recherche en sciences sociales, il a ensuite réfléchi à la façon dont un futur où les antimicrobiens seraient limités pourrait affecter la société canadienne. Dans ce futur hypothétique, il analyse les incidences individuelles, communautaires et sur les comportements sociaux, ainsi que sur les politiques et la législation qui seront probablement introduites pour limiter l'étendue de la RAM. Il décrit ces répercussions par le biais de la modification

d'un ensemble de critères : inégalités[16], capital social, confiance et bien-être. À partir de ses recherches et de son expertise, le comité propose ensuite des vignettes qui décrivent des scénarios sociaux plausibles afin d'offrir un point de vue plus personnalisé des incidences sociales d'un futur où les antimicrobiens seraient limités.

5.1 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AUX INFECTIONS RÉSISTANTES CHEZ LES HUMAINS

Dans cette section, le comité d'experts analyse quatre catégories de facteurs de risque — sociodémographiques, cliniques, comportementaux et relatifs aux voyages — qui augmentent les possibilités de contracter une infection résistante. Cependant, il insiste sur le fait que personne n'est immunisé contre les infections bactériennes. Par exemple, un adulte en bonne santé, qui présente un faible risque d'infection selon tous les facteurs de risque décrits dans cette section peut être infecté à la suite de l'ingestion de viande ou de fruits et légumes contaminés, comme du poulet contaminé à *Salmonella* ou de la laitue contaminée à *E. coli*. La façon dont les facteurs de risque d'infection bactérienne se traduisent en facteurs de risque d'infections bactériennes *résistantes* n'est pas toujours claire à cause d'un manque de données. Toutefois, lorsque c'est possible, le comité présente les facteurs de risque propres aux infections résistantes. Si cette section vise à mettre en évidence les domaines nécessitant le plus d'attention, il est important de se rappeler que la RAM est un problème pour l'ensemble de la population.

5.1.1 Facteurs sociodémographiques augmentant le risque d'infection résistante

Âge

Les infections résistantes touchent de façon disproportionnée certains groupes d'âge. Ce sont les personnes âgées qui sont le plus à risque, suivies des nourrissons (particulièrement les nouveau-nés) et les enfants. Ceci est dû à une combinaison de caractéristiques du système immunitaire (sous-développé ou affaibli chez les nouveau-nés et les personnes âgées, respectivement) et à une plus forte exposition aux infections. Les jeunes adultes apparaissent également dans cette section, car ils sont exposés de façon disproportionnée à certaines infections.

16 Le comité d'experts a décidé d'utiliser le terme *inégalité* plutôt qu'*iniquité*. Ce dernier fait en fait référence spécifiquement aux inégalités que l'on peut prévenir et qui sont modifiables et jugées injustes, notamment parce qu'elles touchent de façon disproportionnée certains groupes en raison de contraintes structurelles. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque clés examinés dans ce chapitre (p. ex. âge) ne correspondent pas à cette définition; le terme *inégalité* a donc été jugé plus inclusif dans le contexte. Néanmoins, le comité convient qu'un futur dans lequel les antimicrobiens seraient limités créerait probablement des menaces singulières à l'équité dans la société canadienne et que cette question mérite d'être particulièrement étudiée dans les futures évaluations de la RAM.

Comme le système immunitaire des nouveau-nés, particulièrement chez les prématurés, est sous-développé, le risque d'infection chez ces patients est particulièrement élevé (Simon *et al.*, 2015). Certains des patients pédiatriques les plus fragiles sont ceux qui passent du temps dans les unités de soins intensifs néonataux, où des épidémies d'organismes résistants peuvent survenir (Lukac *et al.*, 2015). Selon les estimations, le taux de mortalité chez les nouveau-nés infectés par des entérobactéries productrices de BLSE est supérieur à 30 % (Stapleton *et al.*, 2016; Flokas *et al.*, 2017b). L'encadré 5.1 décrit le cas d'un nourrisson atteint d'une infection résistante à Winnipeg (Manitoba).

Hormis les patients nouveau-nés, les nourrissons et les enfants ne représentent pas les populations les plus touchées par de nombreuses infections résistantes du point de vue de la prévalence; cependant, les récentes hausses des taux d'infection chez les patients pédiatriques ont soulevé des inquiétudes (Lukac *et al.*, 2015). De 2011 à 2016, le taux d'infections sanguines causées par SARM associées aux soins de santé est demeuré stable dans les hôpitaux pour adultes au Canada, mais il a augmenté de plus de cinq fois dans les hôpitaux pédiatriques (ASPC, 2017a). Une étude réalisée dans le nord de la Saskatchewan a constaté que près de la moitié des cas de SARM d'origine communautaire se produisaient chez les enfants âgés de 0 à 10 ans (Golding *et al.*, 2010). De plus, ASPC (2017a) constate que « [e]ntre 2011 et 2016, le taux d'infection à SARM d'origine communautaire dans les hôpitaux pédiatriques était systématiquement plus élevé que le taux dans les hôpitaux mixtes et pour adultes ». La tendance à la hausse des taux d'infection peut signaler une augmentation des incidences de la RAM dans cette population.

Si les personnes âgées et les très jeunes présentent habituellement plus de risques de contracter des infections en général, les jeunes adultes sont exposés de façon disproportionnée à certaines infections. Au Canada, la gonorrhée est plus courante chez les personnes âgées de 20 à 24 ans, mais la gonorrhée résistante se rencontre plus fréquemment chez les adultes de 25 ans et plus (ASPC, 2014a). Dans une étude menée en Ontario comparant les caractéristiques des patients qui avaient contracté la gonorrhée sensible à la quinolone et la gonorrhée résistante à la quinolone, le groupe résistant présentait une proportion plus élevée de patients âgés de 30 ans et plus (Ota *et al.*, 2009).

Les personnes âgées sont particulièrement à risque d'une variété d'infections, en partie en raison du processus de vieillissement normal, qui entraîne, par exemple, l'affaiblissement du système immunitaire et des changements dans la composition du microbiote intestinal (Berg et Cassells, 1990). Les risques créés par ces facteurs sous-jacents peuvent être amplifiés par les comorbidités et par l'agrégation d'autres facteurs de risque, tels que le fait de vivre dans un établissement de soins de longue durée, des contacts hospitaliers plus fréquents

et la prise d'un plus grand nombre d'antimicrobiens (Cimolai, 2010; Kline et Bowdish, 2016; Shin *et al.*, 2016; Marshall *et al.*, 2017). L'âge avancé est un facteur de risque majeur d'ICD, par exemple, de 70 à 80 % des infections se produisant chez les 65 ans et plus (Shin *et al.*, 2016; Asempa et Nicolau, 2017). De plus, une étude sur les ICD menée auprès de plus de 4 000 patients dans 6 hôpitaux de l'Ontario et du Québec a révélé une association proportionnelle à l'âge du risque d'ICD associées aux soins de santé (Loo *et al.*, 2011).

Encadré 5.1
Ostéomyélite chez un nourrisson du Manitoba causée par une bactérie résistante contractée au Pakistan

Alors qu'elle était en visite chez des parents au Pakistan, une fillette de quatre mois a subi des brûlures sur la partie inférieure de l'avant des jambes à cause d'un cuiseur à vapeur électrique. Elle a été traitée localement avec un antibiotique standard et un changement quotidien de ses pansements, mais ses blessures se sont infectées dans la semaine. Sa famille est revenue à Winnipeg pour intensifier les traitements et un examen a révélé des brûlures au troisième degré sur les deux jambes et sur les pieds, trois orteils gangréneux au pied droit et un écoulement d'oreille. Le nourrisson a subi une intervention chirurgicale pour le débridement de ses blessures et l'amputation de ses orteils et a commencé un traitement à la vancomycine et au méropénem (un carbapénème). Des échantillons prélevés dans les oreilles et les narines de la patiente révélèrent deux souches de SARM (dont une canadienne). Des prélèvements faits sur la jambe gauche et le pied droit indiquèrent SARM et des souches multirésistantes de *K. pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Les deux types de bactéries Gram négatif furent par la suite confirmés comme étant des producteurs de carbapénémase; les isolats de *K. pneumoniae* étaient aussi producteurs de BLSE. Une semaine après l'admission de la patiente, une possible infection des os du pied droit fut examinée; des prélèvements révélèrent *Providencia stuartii* multirésistant et une autre souche de *P. aeruginosa* dotée d'un profil de susceptibilité différent. Étant donné la variété de la susceptibilité des isolats, la patiente a suivi une thérapie de six semaines à la vancomycine, au méropénem (par intermittence au départ avant de devenir continue), à la ciprofloxacine (un fluoroquinolone) et d'amikacine (un aminoglucoside). Après l'introduction de l'amikacine, sa santé s'est rapidement améliorée et aucune autre complication ne s'est déclarée. Ce cas met en lumière l'étendue des tests devant être réalisés quand plusieurs types de bactéries dont la résistance est suspectée sont présentes ainsi que les combinaisons antimicrobiennes complexes et potentiellement toxiques pouvant être nécessaires au traitement. Il souligne également comment un hôpital canadien peut être exposé à des pathogènes résistants provenant d'un pays dans lequel la RAM est forte (section 5.1.4).

(Sepehri *et al.*, 2014)

Sexe

Selon les données de surveillance de la RAM au Canada, en 2015 et 2016, la plupart des pathogènes résistants ont touché les hommes et les femmes dans des proportions similaires (ASPC, 2017a), mais les hommes étaient plus enclins à être touchés par les organismes producteurs de cabapénémases et par la gonorrhée. Cependant, dans le cas de la gonorrhée, ces données épidémiologiques sont peut-être biaisées par la sous-déclaration des infections asymptomatiques et sous-estiment certainement les répercussions sociales de ces infections, qui sont largement subies par les femmes.

La plus grande différence signalée en ce qui concerne les taux d'infection entre les sexes concernait les organismes producteurs de carbapénémase (70 % des patients étaient des hommes) (ASPC, 2017a). Dans une cohorte de 458 infections sanguines causées par des entérobactéries productrices de bêta-lactamase entre 2000 et 2008, 283 (62 %) étaient survenues chez les hommes (Chaubey *et al.*, 2014). Cependant, sur les 247 personnes atteintes d'une infection à *E. coli* productrice de BLSE d'origine communautaire entre 2004 et 2006, 80 % étaient des femmes (Laupland *et al.*, 2008a). Ce risque accru était probablement dû, en partie, au fait qu'*E. coli* était isolée à partir de l'urine chez presque tous les patients et que les femmes présentent plus de risques de subir des IVU d'origine communautaire que les hommes (Laupland *et al.*, 2007b). Par conséquent, si les hommes peuvent présenter un plus grand risque d'infection aux organismes producteurs de cabapénémases, globalement, les femmes sont plus à risque de contracter certains syndromes.

Les cas signalés de gonorrhée sont également plus nombreux chez les hommes en Europe et en Amérique du Nord (Abraha *et al.*, 2018), ainsi qu'au Canada, où 63 % des infections se produisent chez ces derniers (ASPC, 2017a). Le rapport du Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ne fournit pas de ventilation selon le sexe des cas de gonorrhée *résistante* au Canada, mais des études réalisées dans d'autres pays ont relevé que les hommes présentaient également un plus grand risque de contracter ce type de gonorrhée (Abraha *et al.*, 2018). Il faut toutefois faire preuve d'une grande prudence, car le plus faible taux de déclaration chez les femmes peut être influencé par la forte proportion d'infections asymptomatiques chez cette population : jusqu'à 80 % des femmes atteintes de gonorrhée peuvent ne pas présenter de symptômes, contre seulement 10 à 20 % des hommes (Wong *et al.*, 2004). De plus, comme il est mentionné à la section 2.3, les répercussions négatives de la gonorrhée (et de certaines autres ITS) sont subies de manière disproportionnée par les femmes.

Conditions de vie

Les conditions de vie, qui incluent la surpopulation et les mauvaises conditions de logement — comme les refuges pour sans-abri, les casernements militaires, les prisons et les logements subventionnés —, créent des risques d'IPTM à SARM d'origine communautaire (Gorwitz, 2008; Loewen *et al.*, 2017). Les staphylocoques établissent des réservoirs dans les foyers ou les sites communautaires, soit par colonisation des individus soit par contamination de l'environnement, ce qui conduit à une plus grande propagation et à des infections récurrentes (Knox *et al.*, 2012; Knox *et al.*, 2015). Plusieurs études canadiennes ont mentionné l'incarcération et l'itinérance comme des facteurs de risque d'infection à SARM (Gilbert *et al.*, 2006; Achiam *et al.*, 2011; Vayalumkal *et al.*, 2012). De même, au Canada, les sans-abri et les populations urbaines défavorisées affichent une prévalence supérieure des maladies pneumococciques invasives, bien qu'il n'ait pas été démontré que ce risque s'étend aux infections résistantes (Plevneshi *et al.*, 2009; Vanderkooi *et al.*, 2011; Marrie *et al.*, 2017).

En revanche, si l'emprisonnement et l'itinérance ont également été associés à la tuberculose multirésistante dans d'autres pays (Faustini *et al.*, 2006; Story *et al.*, 2007; Biadglegne *et al.*, 2015; Pradipta *et al.*, 2018), ils ne semblent pas constituer un facteur de risque au Canada. En fait, si les sans-abri au Canada présentent un plus fort taux de tuberculose, la résistance aux médicaments est rare chez cette population (Khan *et al.*, 2011).

Populations autochtones

En raison du legs du colonialisme et du traumatisme intergénérationnel associé (CVR, 2015), les peuples autochtones canadiens sont victimes d'un certain nombre d'iniquités structurelles qui les rendent plus enclins à contracter des infections que le reste de la population (Andermann, 2017). La tuberculose (ASPC, 2017a), la maladie pneumococcique (Kovesi, 2012; Das et Kovesi, 2015; Marrie *et al.*, 2017) et les infections gastro-intestinales (Bradford *et al.*, 2016) touchent de manière disproportionnée les peuples autochtones au Canada. Ces derniers sont également bien plus affectés par les ITS que les non-Autochtones : le taux de chlamydia est environ sept fois plus élevé chez les adultes des Premières Nations que dans la population en général (ASPC, 2013). Cependant, au Canada, aucun de ces problèmes de santé n'est associé à un plus grand risque d'infection résistante chez les Autochtones par rapport aux non-Autochtones. En fait, les données de surveillance de la tuberculose indiquent que si les Autochtones présentent un plus fort taux de cette maladie, ils affichent également un taux bien inférieur de tuberculose résistante que les non-Autochtones nés au Canada (ASPC, 2017d; LaFreniere *et al.*, 2019a).

SARM est l'infection résistante touchant le plus de façon disproportionnée les peuples autochtones. Les données de surveillance de SARM de 1995 à 2000 révèlent que, comparés aux non-Autochtones, les Autochtones hospitalisés étaient plus enclins à présenter une souche d'origine communautaire (Ofner-Agostini *et al.*, 2006). De plus, les données probantes montrent que le taux dans les communautés nordiques augmente depuis le début des années 2000 (Larcombe *et al.*, 2007; Dalloo *et al.*, 2008; Golding *et al.*, 2011; Muileboom *et al.*, 2013). Les logements inadéquats et le manque d'eau courante ont été avancés comme des facteurs de risques modifiables importants pour le fort taux de SARM dans les communautés autochtones (Hennessy *et al.*, 2008; Muileboom *et al.*, 2013; Loewen *et al.*, 2017).

Métier

Le travail comportant un contact avec des animaux d'élevage est un facteur de risque d'infections résistantes. Dans une méta-analyse, Tang *et al.* (2017) ont relevé que l'association entre une intervention visant à réduire l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation et la baisse de la RAM était plus forte pour les humains en contact direct avec ce genre d'animaux (p. ex. agriculteurs). En Ontario, des taux élevés de colonisation de SARM ont été observés chez les cochons et les éleveurs de cochons (Khanna *et al.*, 2008), une constatation confirmée par un examen systématique montrant que les porteurs de SARM sont en fait plus nombreux dans cette population, particulièrement chez les personnes qui sont en contact direct et fréquent avec des animaux tels que les cochons et les bovins (Liu *et al.*, 2015). Comparés aux vétérinaires et aux ouvriers d'abattoir, les agriculteurs présentent un taux plus élevé de porteurs de SARM, probablement à cause de l'intensité de leur contact avec des animaux vivants (Liu *et al.*, 2015), bien que le taux de colonisation de SARM soit toujours plus fort que prévu chez les non-agriculteurs qui ont des contacts fréquents avec les animaux, comme les propriétaires de chevaux, les vétérinaires et le personnel vétérinaire (Weese, 2010). L'encadré 5.2 présente un exemple de transmission animal–humain à Guelph (Ontario).

Lieu de naissance

Le plus grand facteur de risque de tuberculose multirésistante au Canada est le fait d'être né à l'extérieur du pays (Moniruzzaman *et al.*, 2006; Minion *et al.*, 2013; ASPC, 2017a). Entre 2005 et 2015, 83 % des cas canadiens de tuberculose comportant une résistance à au moins un médicament de première ligne concernaient des personnes nées hors Canada. Parmi les infections résistantes aux médicaments les plus graves (tuberculose multirésistante et tuberculose fortement résistante), 96 % des cas concernaient des patients nés à l'étranger (ASPC, 2017a).

Encadré 5.2
Transmission de SARM cheval–humain dans un hôpital vétérinaire en Ontario

En février 2004, un poulain d'un jour a été amené à un Centre hospitalier universitaire vétérinaire associé à l'Université de Guelph. Il fut admis à l'unité de soins intensifs néonataux équins, avec un diagnostic d'insuffisance rénale aiguë et de septicémie. Il fut soigné par les étudiants universitaires du programme Foal Watch, qui assure des soins infirmiers 24 heures sur 24 aux poulains, par quarts de 4 heures. Durant la majeure partie de leur quart, les étudiants étaient en contact direct avec le poulain, qui reposait partiellement sur leurs genoux. Le seul équipement de protection généralement porté était des gants. Au sixième jour suivant l'admission, les prélèvements nasaux de SARM du poulain s'avérèrent positifs, le poulain avait contracté une arthrite et une omphalophlébite (infection de la veine ombilicale) à SARM. Après ces résultats, l'équipement de protection fut renforcé lors des contacts avec l'animal. Trois étudiantes reçurent un diagnostic d'infection de la peau à SARM — deux avaient été en contact avec le poulain le jour 2 et une le jour 4. Deux montraient des lésions aux mains, une sur les avant-bras et sur la jambe gauche et une présentait également rash facial ressemblant à de l'impétigo. Dans tous les cas, SARM fut isolé de la zone infectée. Une personne fut aussi colonisée dans deux zones non infectées (voies nasales et aine). Sur les 103 autres étudiants du programme Foal Watch et membres du personnel vétérinaire examinés, 10 avaient été colonisés par SARM et tous avaient signalé avoir eu un contact avec le poulain infecté; cependant, le personnel était également entré en contact avec d'autres animaux à l'hôpital, notamment d'autres chevaux.

(Weese *et al.*, 2006)

5.1.2 Le contact avec le système de soins est le plus gros facteur de risque de contraction d'une infection résistante

De nombreux pathogènes résistants sont associés à un ensemble de facteurs de risque cliniques semblables qui agissent souvent conjointement pour accroître les possibilités pour la personne de contracter une infection résistante (Guillamet et Kollef, 2016). Généralement, les personnes présentant un risque de contracter une infection résistante souffrent déjà d'une maladie ou d'un problème qui nuit à leur santé (Safdar et Maki, 2002; Trecarichi *et al.*, 2012; Guillamet et Kollef, 2016; Bassetti *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018). En outre, le traitement lui-même — qui peut nécessiter un séjour à l'hôpital, des dispositifs invasifs (p. ex. cathéter), une intervention chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie, ou le traitement aux antimicrobiens, biologique et à d'autres médicaments — amplifie le risque que ces patients contractent un

pathogène résistant (Safdar et Maki, 2002; Ofner-Agostini *et al.*, 2009; Trecarichi *et al.*, 2012; Boyle et Zembower, 2015; Gerding et Lessa, 2015; Biehl *et al.*, 2016; Guillamet et Kollef, 2016; Bassetti *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018).

Traitement aux antimicrobiens antérieur

Le facteur de risque communément admis comment étant le plus gros et le plus constant de contracter une infection résistante est un traitement antimicrobien antérieur (Safdar et Maki, 2002; Ofner-Agostini *et al.*, 2009; Trecarichi *et al.*, 2012; Boyle et Zembower, 2015; Gerding et Lessa, 2015; Biehl *et al.*, 2016; Guillamet et Kollef, 2016; Bassetti *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018). Les mécanismes par lesquels les traitements antimicrobiens mènent à des infections résistantes ne sont pas entièrement établis. Dans certains cas, l'exposition à un antibiotique donné provoque une résistance à la même catégorie d'antibiotiques (Guillamet et Kollef, 2016). Par exemple, le traitement aux céphalosporines (une catégorie d'antibiotiques bêta-lactamines) est un facteur de risque de contraction d'une infection bactérienne résistante aux bêta-lactamines (Ofner-Agostini *et al.*, 2009). De plus, l'usage d'un type d'antibiotiques peut également favoriser la résistance à d'autres types (Guillamet et Kollef, 2016). *P. aeruginosa* peut développer une résistance croisée quand le traitement à un antibiotique active une pompe d'efflux membranaire qui lui permet expulser plusieurs catégories d'antibiotiques (Lopez-Dupla *et al.*, 2009). Dans une étude, *P. aeruginosa* isolée du sang de patients traités à la ciprofloxacine (un fluoroquinolone) avant de contracter la bactériémie était plus encline à être résistante non seulement à la ciprofloxacine, mais également à plusieurs médicaments d'autres catégories, comme les céphalosporines et les bêta-lactamines (Lopez-Dupla *et al.*, 2009).

Le facteur de risque le plus important de tuberculose multirésistante est un traitement antérieur contre la tuberculose (Jimma *et al.*, 2017; Asgedom *et al.*, 2018; Pradipta *et al.*, 2018). Analysant des données de 1997 à 2008, Minion *et al.* (2013) ont relevé que 1,1 % de tous les cas de culture confirmée de tuberculose au Canada étaient multirésistants et que la plupart étaient survenus chez des patients qui avaient contracté la maladie à l'étranger. C'est moins que le taux mondial de tuberculose multirésistante (3,6 %); près de 50 % des cas de tuberculose multirésistante dans le monde se déclarant en Inde et en Chine (OMS, 2010).

Une hypothèse est que le traitement aux antibiotiques peut conduire à la prolifération d'autres types de bactéries pathogènes dans l'intestin (Cascals-Pascual *et al.*, 2018). Par exemple, l'exposition aux antibiotiques est le facteur de risque le plus important d'ICD (associée aux soins de santé ou d'origine communautaire) (Schäffler et Breitrück, 2018). La perturbation de l'écosystème complexe des bactéries intestinales commensales par les antibiotiques rend les

patients vulnérables aux ICD (Schäffler et Breitrück, 2018). Traditionnellement, les ICD étaient considérées comme « une complication d'un vaste spectre de thérapies antimicrobiennes chez les patients hospitalisés » [traduction libre] (Bloomfield et Riley, 2016; Eze *et al.*, 2017). Cependant, selon un examen effectué en 2018, les cas d'ICD d'origine communautaire ont presque doublé durant la dernière décennie et représentent désormais la moitié des cas d'ICD (Ofori *et al.*, 2018). De plus, selon le pays, environ un à deux tiers des cas d'ICD d'origine communautaire ne concernent pas des patients qui ont déjà été traités avec des antibiotiques (Bloomfield et Riley, 2016; Ofori *et al.*, 2018). Le comité d'experts constate toutefois que certaines de ces études ne disposaient pas de données complètes sur l'exposition aux antimicrobiens et que ce phénomène peut donc être surestimé. Mais d'autres facteurs jouent clairement un rôle.

Hospitalisation et soins de longue durée

Bien que certains organismes résistants (p. ex. SARM) sont apparus comme des pathogènes d'origine communautaire majeurs (Knox *et al.*, 2015), d'autres se retrouvent principalement dans les établissements de santé et chez les patients hospitalisés (p. ex. entérobactéries productrices de carbapénémase) (Bassetti *et al.*, 2017). Par conséquent, le contact avec des établissements de santé, particulièrement s'il est prolongé, représente un important facteur de risque de contracter une infection résistante (Safdar et Maki, 2002; Boyle et Zembower, 2015; Bassetti *et al.*, 2017). Comparant des patients atteints d'une infection résistante avec des parents infectés par des souches sensibles de la même espèce, des études réalisées dans des hôpitaux canadiens ont relevé une association entre l'hospitalisation prolongée et l'infection à des espèces de *Klebsiella*, à *E. coli* et à *P. aeruginosa* résistantes (Ofner-Agostini *et al.*, 2009; Parkins *et al.*, 2010). Utilisant la même approche de contrôle des cas dans un hôpital de la région d'Ottawa, Allen *et al.* (1999) ont constaté que, par comparaison avec les enfants ne s'étant pas rendus dans un hôpital, les enfants admis une ou plusieurs fois durant l'année précédente présentaient plus de probabilités d'avoir une IVU causée par une souche résistante d'*E. coli*.

Les hôpitaux seront également des réservoirs majeurs de *C. difficile*. Les chambres occupées par des patients atteints d'ICD sont contaminées à cette bactérie de 9 à 50 % du temps, et l'hospitalisation récente est un facteur de risque de contracter une ICD (Crobach *et al.*, 2018). Certaines études portent à croire à une association entre le séjour hospitalier prolongé et les ICD, mais les résultats ne sont pas constants; cependant, la LSH est fortement associée à la colonisation de *C. difficile* [17] (examiné dans Eze *et al.*, 2017). Pour toutes les

17 La colonisation par un pathogène peut ne pas produire de symptôme. Ceci diffère d'une infection, dans laquelle le pathogène cause une maladie et produit des symptômes d'un syndrome.

infections, il est difficile de démêler l'influence de la LSH de celle des autres facteurs de risque de contracter une infection résistante, comme la gravité de l'affection sous-jacente et l'exposition aux antimicrobiens, car ces facteurs peuvent également être associés à une hospitalisation plus longue (Safdar et Maki, 2002).

Comme les hôpitaux, les établissements de soins de longue durée sont des réservoirs de pathogènes résistants. La résidence dans un tel établissement est un facteur de risque d'infection par des organismes producteurs de BLSE et par SARM (Cimolai, 2010; Boyle et Zembower, 2015). Par exemple, en Amérique du Nord, le taux de colonisation des entérobactéries productrice de BLSE chez les résidents d'établissements de soins de longue durée a été estimé à 13 % (Flokas *et al.*, 2017a).

Dispositifs invasifs

Les patients qui requièrent des dispositifs invasifs, tels que des cathéters, des sondes d'alimentation ou des ventilateurs sont exposés à un risque accru de contracter une infection résistante (Safdar et Maki, 2002; Ofner-Agostini *et al.*, 2009; Trecarichi *et al.*, 2012; Boyle et Zembower, 2015; Bassetti *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018). Ce risque résulte du potentiel pour les pathogènes de contaminer la surface externe ou interne du tube dont ces dispositifs se servent pour amener les substances dans le corps ou pour les en retirer (Gominet *et al.*, 2017). Il peut se former sur le tube un biofilm (agrégat de micro-organismes fixés à sa surface et au sein d'une matrice extracellulaire) plus résistant aux antimicrobiens que les cellules planctoniques (uniques et flottant librement) (O'Flaherty et Crowley, 2014; Gominet *et al.*, 2017).

Une étude canadienne a relevé l'hémodialyse comme un des facteurs de risque les plus importants de contracter une infection sanguine causée par *S. aureus* (Laupland *et al.*, 2008c). Dans cette étude, le risque relatif de contracter une bactériémie SARM et SASM était semblable pour les patients d'hémodialyse (Laupland *et al.*, 2008c). De plus, dans les unités de soins intensifs, un des principaux facteurs de risque de pneumonie causée par une bactérie résistante est la ventilation artificielle (Parker *et al.*, 2008; Bassetti *et al.*, 2018). Il est à noter que les patients qui requièrent des dispositifs et des procédures invasifs ont une propension à présenter d'autres facteurs de risque qui augmentent leurs possibilités de contracter une infection résistante, comme le fait de souffrir d'une maladie grave ou de subir une intervention chirurgicale (Safdar et Maki, 2002).

Intervention chirurgicale

Comme les dispositifs invasifs, les interventions chirurgicales présentent une occasion pour les pathogènes de rompre les barrières protectrices du corps; par conséquent, une intervention récente est un facteur de risque de contracter une infection résistante (Safdar et Maki, 2002; Boyle et Zembower, 2015). Les complications postopératoires les plus prévalentes sont les infections du champ opératoire (ICO), qui peuvent être superficielles (concerner la peau et les tissus sous-cutanés) ou profondes (concerner les tissus mous, les organes ou les interstices corporels) (Young et Khadaroo, 2014; GlobalSurg, 2018). Dans un examen systématique d'études réalisées partout dans le monde, l'incidence médiane des ICO était de 3,7 % et l'incidence était supérieure dans les interventions chirurgicales pour des tumeurs et des greffes (Korol *et al.*, 2013). Ces deux types d'interventions chirurgicales ont été également associés à une plus forte incidence de SARM (Korol *et al.*, 2013). Selon un rapport concernant 29 hôpitaux ontariens membres du Réseau d'amélioration de la qualité des soins chirurgicaux en Ontario, les conséquences chirurgicales présentant le plus grand besoin d'amélioration en 2017 étaient les ICO (QSSO, 2017). Un fait particulièrement préoccupant est la fréquence des ICO causées par SARM : les plus récentes données indiquent qu'aux États-Unis, près de 43 % des ICO dues à *S. aureus* sont provoquées par SARM (Weiner *et al.*, 2016).

Chez les patients subissant une greffe d'organes solides, les infections sanguines sont la première cause de mortalité et de morbidité (Berenger *et al.*, 2016). Les greffes de rein sont associées aux IVU, les greffes de foie aux IIA et les greffes cardiaques et pulmonaires aux infections de la poitrine, comme la pneumonie. Ces infections propres au champ opératoire peuvent se transformer en infection sanguine ou des infections sanguines primaires peuvent se développer à cause, notamment, de la cathétérisation (Berenger *et al.*, 2016; Kritikos et Manuel, 2016). Les facteurs de risque d'infection peuvent être présents avant la greffe (p. ex. affection sous-jacente comme la fibrose kystique), découler de la greffe (p. ex. endommagement des tissus et autres complications susceptibles de prolonger l'intervention) ou apparaître après la greffe (p. ex. réduction de la fonction immunitaire causée par les médicaments immunosuppresseurs) (Fishman, 2011; Kritikos et Manuel, 2016). Dans une étude canadienne menée pendant 10 ans (de 2003 à 2012) sur les facteurs de risque d'infection sanguine nosocomiale à la suite d'une greffe d'organes solides, l'ERV est apparu comme le pathogène causal clé (Berenger *et al.*, 2016). Aucune infection sanguine n'était due à l'ERV avant 2010 et en 2012, il était responsable de cinq des huit infections sanguines causées par des pathogènes entérococciques (Berenger *et al.*, 2016).

Fragilisation du système immunitaire ou perturbation des bactéries intestinales

Les patients atteints d'affections ou de problèmes de santé peuvent être particulièrement vulnérables aux infections résistantes en raison du caractère sous-jacent de leur situation ou à cause des effets de la médication nécessaire pour la traiter (Safdar et Maki, 2002; Trecarichi *et al.*, 2012; Guillamet et Kollef, 2016; Bassetti *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018). Par exemple, les personnes subissant des greffes de cellules souches présentent un risque accru d'infection parce que la procédure elle-même fragilise gravement le système immunitaire du patient (Magauran et Salgado, 2011). Les ICD sont particulièrement courantes chez ces patients, les études relevant une fréquence de 4 à 25 % (examiné dans Lavallée *et al.*, 2017; Neemann et Freifeld, 2017). Dans un hôpital du Québec — une province qui fait face à une épidémie d'ICD depuis 2003 —, l'incidence des ICD chez les patients subissant certains types de greffes de cellules souches entre 2002 et 2011 était de 8,6 % (65 patients sur 760) (Lavallée *et al.*, 2017). Il existe de nombreuses autres populations immunodéficientes présentant un plus grand risque d'infection résistante, comme les très jeunes ou les très vieux (section 5.1.1), les patients atteints de VIH (Sabbagh *et al.*, 2019) et de cancer (en particulier ceux qui reçoivent une chimiothérapie) (Bello-Chavolla *et al.*, 2018). L'encadré 5.3 présente un exemple d'infection résistante fatale chez un patient immunodéficient.

Encadré 5.3

Fasciite nécrosante fatale chez un patient immunodéficient dans un hôpital canadien

Un homme de 37 ans s'est présenté dans un hôpital rural du Canada avec une rechute d'anémie aplastique (dans laquelle le corps ne produit pas suffisamment de cellules sanguines à cause d'une lésion de la moelle osseuse) diagnostiquée 10 mois plus tôt. Son état s'était amélioré à la suite d'une thérapie immunosuppressive, mais l'observation du traitement par le patient avait graduellement baissé. La thérapie fut instituée, mais au jour 10 suivant l'admission, le patient contracta une fièvre avec douleurs abdominales, suivie d'une diarrhée aqueuse. Une bactériémie *E. coli* fut diagnostiquée et traitée avec un antibiotique bêta-lactamines, ce qui améliora considérablement son état. Le jour 19, il présenta une forte fièvre et de graves douleurs au rectum et à la jambe et ses cultures sanguines révélèrent *Aeromonas*

suite à la page suivante

hydrophila, un pathogène opportuniste de l'eau qui cause principalement de graves infections aux personnes immunodéficientes. Sa douleur à la jambe empira et une IRM le jour 24 montra une fasciite nécrosante extensive aux deux jambes. Le test d'isolats d'*A. hydrophila* du sang et des tissus musculaires du patient révéla une multirésistance. Malgré de multiples procédures chirurgicales pour retirer les tissus endommagés, des amputations au-dessus du genou et l'administration d'antibiotiques à large spectre, le patient fit un choc septique et mourut d'un arrêt cardiaque deux heures après la dernière intervention chirurgicale. Étant donné les symptômes gastro-intestinaux et la bactériémie *E. coli* ayant précédé l'infection à *A. hydrophila*, les auteurs présument qu'une immunodéficience du patient a conduit à la colonisation intestinale d'*Aeromonas*, suivie d'une translocation bactérienne à travers la paroi de l'intestin, de la pénétration dans le sang et de l'ensemencement des tissus mous et des muscles des jambes.

(Ugarte-Torres *et al.*, 2018)

La médication qui endommage l'intestin (p. ex. la chimiothérapie) ou perturbe la composition des bactéries intestinales commensales (p. ex. les antibiotiques) entraîne une sensibilité aux ICD (Furuya-Kanamori *et al.*, 2015; Neemann et Freifeld, 2017; Schäffler et Breitrück, 2018) et la colonisation par des microbes résistants aux antibiotiques (Cascals-Pascual *et al.*, 2018). La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) a été associée aux ICD (Nguyen, 2012; Furuya-Kanamori *et al.*, 2015; D'Aoust *et al.*, 2017) et on a formulé l'hypothèse que la perturbation du microbiote intestinal qui se produit chez les patients atteints de cette maladie pourrait sous-tendre cette association (Rao et Higgins, 2016). Les patients atteints de MICI hospitalisés sont plus enclins que les patients souffrant de gastro-entérologie non MICI et les patients hospitalisés en général à être infectés par SARM et l'ERV, mais les mécanismes de cette augmentation du risque sont inconnus (Nguyen *et al.*, 2011; Nguyen, 2012).

5.1.3 Certains comportements peuvent accroître le risque de contracter une infection résistante

Les comportements qui augmentent le risque de contracter une infection résistante sont certaines pratiques sexuelles, le trouble de l'usage de substances, la participation à certains sports et la possession d'animaux de compagnie.

Pratiques sexuelles

Les pratiques sexuelles peuvent augmenter le risque de contracter une ITS résistante (Abraha *et al.*, 2018). Au Canada, les trois principales ITS déclarées aux agences de santé publique sont la chlamydia, la gonorrhée et la syphilis[18] (ASPC, 2014a). La résistance est extrêmement rare chez *Chlamydia trachomatis* (Mestrovic et Ljubin-Sternak, 2018). Bien le taux de syphilis ait récemment considérablement grimpé au Canada — hausse de 232 % entre 2002 et 2011 (ASPC, 2014a) —, très peu de données sur la prévalence de la syphilis résistante sont disponibles; cependant, quelques cas résistants ont été signalés (Morshed et Jones, 2006; Martin *et al.*, 2009).

En raison de l'augmentation du taux d'infection et des cas de *N. gonorrhoeae* résistante, la gonorrhée est préoccupante au Canada et partout dans le monde (Dillon *et al.*, 2015; Alirol *et al.*, 2017; ASPC, 2017c; Abraha *et al.*, 2018; Blank et Daskalakis, 2018). On estime que 78 millions de personnes contractent la maladie chaque année et la résistance, y compris aux traitements de dernier recours (céphalosporines à spectre étendu), a été signalée dans plus de 50 pays (OMS, 2017d). Le premier cas de gonorrhée résistante à la ceftriaxone au Canada a été observé chez une femme du Québec en 2017 (Lefebvre *et al.*, 2018). La patiente avait contracté la gonorrhée au cours d'une relation sexuelle avec un homme qui avait déclaré avoir eu des relations non protégées en Chine et en Thaïlande en 2016 (Lefebvre *et al.*, 2018). Un deuxième cas de gonorrhée résistante à la ceftriaxone s'est déclaré après qu'un homme a eu une relation avec deux femmes, une originaire de Taiwan et une en visite de Chine (Smyczek *et al.*, 2019).

Plusieurs pratiques sexuelles ont été étudiées à titre de facteur de risque de contracter une gonorrhée résistante. Le grand nombre de partenaires a été relevé par une analyse univariée dans plusieurs études, mais n'est demeuré un facteur de risque statistiquement significatif après une analyse multivariée que dans une de ces études (Abraha *et al.*, 2018). Les relations sexuelles à l'étranger et avec des travailleurs du sexe ont déjà été associées à un fort risque de gonorrhée résistante (Abraha *et al.*, 2018). Il y a peut-être une corrélation entre le fait pour des hommes d'avoir des relations sexuelles avec d'autres hommes et la gonorrhée résistante, mais les études réalisées dans plusieurs pays ont abouti à des résultats contradictoires (Abraha *et al.*, 2018). Les résultats d'une étude se penchant sur l'IPTM à SARM chez les personnes atteintes de VIH indiquent également que le contact sexuel peut provoquer le transfert de SARM et que les comportements sexuels à haut risque peuvent accroître les possibilités de contracter ce type d'infection (Crum-Cianflone *et al.*, 2011).

18 Les estimations relatives à la syphilis fournies par l'ASPC concernent les cas de syphilis infectieuse seulement, car le nombre de cas de syphilis non infectieuse est inconnu.

Trouble de l'usage de substances

L'utilisation de drogues injectables a été définie au Canada comme un facteur de risque d'IPTM à SARM (Stenstrom *et al.*, 2009; Vayalumkal *et al.*, 2012). Deux études menées dans le Downtown Eastside à Vancouver, un quartier dans lequel une large population souffre de troubles de l'usage de substances, ont révélé que le taux de colonisation de SARM chez les personnes utilisant des drogues injectables a plus que doublé en 6 ans, passant de 7,4 % en 2000 à 18,6 % en 2006 (Daly *et al.*, 2002; Al-Rawahi *et al.*, 2008). Sur 218 patients qui ont utilisé les centres d'injection supervisée de Vancouver en 2008, 59 présentaient au moins une blessure et sur ce nombre, 16 (27 %) affichaient un résultat positif au test de à SARM d'origine communautaire (Lloyd-Smith *et al.*, 2010). De même, une étude menée à Calgary a constaté que l'utilisation de drogues illicites était un des plus gros facteurs de risque de contracter une IPTM à SARM d'origine communautaire (Gilbert *et al.*, 2006). En plus des IPTM, qui comprennent les abcès et la cellulite, *S. aureus* peut provoquer d'autres infections graves chez les personnes utilisant des drogues injectables, comme la bactériémie et l'endocardite (infection d'une valve cardiaque ou de la surface endocardiaque du cœur) (Bassetti et Battegay, 2004; Cahill et Prendergast, 2016).

La RAM associée au trouble de l'usage de substances est particulièrement à prendre en considération étant donné la crise d'opioïdes que connaît l'ensemble du Canada. Les opioïdes, y compris le fentanyl, peuvent être injectés et donc augmentent les risques de certains types d'infections pour les consommateurs. Un autre narcotique préoccupant est la méthamphétamine (c.-à-d. la méthamphétamine en cristaux, ou *crystal meth*) dont la popularité a explosé ces dernières années dans les Prairies, particulièrement au Manitoba (Froese, 2018; The Canadian Press, 2018). On soupçonne l'augmentation de la consommation de méthamphétamine injectable d'être à l'origine d'une hausse significative de la syphilis et d'autres maladies transmises par le sang plus courantes (p. ex. hépatite et VIH) au Manitoba (Froese, 2018; Malone, 2019). En 2018, une étude de cohorte rétrospective portant sur les consultations aux urgences et sur l'hospitalisation en Californie, en Floride et dans l'État de New York a révélé que depuis 2008, on assistait à une augmentation constante de la proportion d'infections liées à l'utilisation de drogues injectables (Miller et Polgreen, 2019). Si l'usage de narcotiques est un facteur de risque d'infection bactérienne en général, on ne dispose pas de données le reliant directement aux infections résistantes.

Pratique de sport

Les infections à SARM sont de plus en plus courantes chez les personnes qui pratiquent des sports, en particulier ceux comportant des contacts physiques (Kirkland et Adams, 2008; Redziniak *et al.*, 2009; Braun et Kahanov, 2018). Les IPTM à SARM touchent généralement les athlètes chez lesquels des abrasions ouvertes (p. ex. brûlure de gazon, irritation due à des matériaux abrasifs et autres traumatismes de la peau) s'infectent après un contact rapproché avec une personne infectée ou colonisée par SARM. L'infection directe peut survenir en raison du partage du milieu (p. ex. vestiaire ou baignoire à remous), d'équipement ou d'effets personnels (p. ex. serviette de toilette ou baume) (Kirkland et Adams, 2008; Redziniak *et al.*, 2009; Braun et Kahanov, 2018).

Une méta-analyse effectuée par Karanika *et al.* (2016) sur 15 études de partout dans le monde (quoiqu'aucune du Canada) a estimé que 6 % des athlètes asymptomatiques étaient colonisés par SARM. Les auteurs ont relevé que cette prévalence était au moins trois fois supérieure à celle de la communauté en général et comparable à celle des autres populations à risque, comme les personnes en dialyse. Le taux de colonisation était plus élevé chez les personnes pratiquant la lutte (22 %), le football américain (8 %) et le basketball (8 %) (Karanika *et al.*, 2016). Dans une étude menée sur des patients s'étant présentés aux trois urgences des centres de santé universitaires de London (Ontario), la pratique de sports de compétition était un prédicteur significatif d'IPTM à SARM (Achiam *et al.*, 2011).

Possession d'animaux de compagnie

Plusieurs études ont démontré que des souches de SARM identiques peuvent être isolées chez les gens et leurs animaux de compagnie (principalement les chiens et les chats), soit dans une situation d'animal colonisé et d'humain infecté soit l'inverse (examiné dans Weese, 2010). Ces études n'ont toutefois pas pu confirmer le sens de la transmission ou la possibilité d'une source d'infection commune (Weese, 2010). Nombre des souches de SARM relevées chez les animaux sont répandues chez les humains, ce qui laisse penser qu'il peut y avoir transmission entre les humains et leurs animaux de compagnie, mais les animaux peuvent abriter ces souches et réinfecter ou recoloniser des gens (Damborg *et al.*, 2016). On a trouvé des propriétaires de chiens porteurs de bactéries qui ne sont pas commensales des humains (*Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline, qui est d'origine canine), ce qui fournit un indice direct qu'il peut y avoir transmission de l'animal de compagnie à l'humain de pathogènes résistants (Ishihara *et al.*, 2010; Walther *et al.*, 2012). Dans une étude réalisée sur le personnel hospitalier en Autriche et en Allemagne, le contact avec des animaux de compagnie a été répertorié par une analyse multivariée comme facteur de risque de colonisation à *E. coli* productrice de

BLSE (Meyer *et al.*, 2012). Par conséquent, bien que les données probantes ne soient pas suffisamment solides pour indiquer que posséder un animal de compagnie soit un facteur de risque de contracter une infection résistante, il est clair qu'il peut y avoir échange de pathogènes résistants entre ce genre d'animal et l'humain (Weese, 2010).

5.1.4 Les voyages sont un facteur de risque important de contracter une infection résistante

La mobilité de la population est une des principales raisons pour laquelle la RAM est devenue un problème mondial (MacPherson *et al.*, 2009; Schwartz et Morris, 2018). À l'échelle mondiale, l'afflux de touristes internationaux est passé de 528 millions en 2005 à 1,2 milliard en 2015 (Statista, s.d.). Les possibilités d'accroissement de l'étendue de la RAM à cause de la mobilité mondiale sont amplifiées par le fait que des voyageurs asymptomatiques peuvent, sans le savoir, apporter des bactéries résistantes au Canada.

La propagation de la RAM dans les pays à revenus élevés en provenance de pays à faibles et moyens revenus est particulièrement apparente pour les organismes qui se répandent par voie oro-fécale, et les entérobactéries productrices de BLSE sont désormais, et de loin, les pathogènes résistants les plus couramment contractés durant un voyage (Woerther *et al.*, 2017; Schwartz et Morris, 2018). Néanmoins, les voyages internationaux jouent un rôle dans la propagation d'autres organismes résistants, comme les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), SARM et plusieurs pathogènes entériques (p. ex. espèce de *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Shigella*) (Schwartz et Morris, 2018), ainsi que les ITS résistantes (Lefebvre *et al.*, 2018; Smyczek *et al.*, 2019), bien que les risques pour ces infections soient bien plus faibles que pour les BLSE.

Les voyageurs internationaux présentent bien plus de probabilités de contracter des entérobactéries productrices de BLSE que des EPC et SARM, particulièrement lorsqu'ils se rendent en Inde (Ruppé *et al.*, 2018; Schwartz et Morris, 2018). Le taux de colonisation de BLSE estimé pour les voyageurs se rendant dans diverses régions est de 64 % pour le sous-continent indien, 50 % pour les autres parties d'Asie, 36 % pour le Moyen-Orient, 34 % pour l'Afrique et 19 % pour l'Amérique du Sud (Schwartz et Morris, 2018). Dans une étude menée sur des patients de la Région sanitaire de Calgary entre 2004 et 2006, 247 d'entre eux avaient contracté *E. coli* productrice de BLSE (Laupland *et al.*, 2008a). Des renseignements plus détaillés étaient disponibles pour 163 patients et sur ce nombre, 71 (44 %) avaient déclaré avoir visité une région autre que les États-Unis. Les voyageurs se rendant en Inde présentent un risque significativement accru de contracter des BLSE que les voyageurs dans d'autres pays (Laupland *et al.*, 2008a).

Il faut noter que bien que la colonisation de BLSE soit associée à un plus grand risque d'infection aux BLSE (Ruppé *et al.*, 2018), dans la plupart des cas, les personnes colonisées ne contractent pas d'infection (Woerther *et al.*, 2017). Cependant, ils peuvent tout de même transmettre les bactéries à d'autres personnes. La durée médiane de colonisation aux entérobactéries multirésistantes après un voyage est de moins de 30 jours, et au bout de 3 mois, moins de 10 % des personnes demeurent colonisées (Ruppé *et al.*, 2018).

Selon les données de surveillance de 58 hôpitaux canadiens recueillies entre 2010 et 2014, le taux d'incidence sur 5 ans des EPC était de 0,07 pour 1 000 admissions et 24 % des cas concernaient des personnes ayant déclaré s'être rendues à l'étranger au cours des 12 mois précédents (Mataseje *et al.*, 2016). Sur ces cas, 86 % avaient indiqué avoir reçu des soins pendant leur voyage et 31 % étaient allés en Inde (Mataseje *et al.*, 2016). À partir du calcul de la moyenne pondérée de plusieurs études publiées, Schwartz et Morris (2018) ont estimé que le taux de colonisation par les EPC des personnes saines se rendant dans le sous-continent indien et dans d'autres parties d'Asie était de 0,4 %, alors qu'il était nul pour les autres régions.

Les traitements médicaux reçus dans d'autres pays, y compris dans le cadre du tourisme médical, combinent deux facteurs de risque, soit le contact avec le système de santé et le voyage. En 2019, l'ASPC a annoncé qu'au moins 30 personnes au Canada qui avaient subi une intervention bariatrique dans un hôpital de Tijuana (Mexique) avaient peut-être été exposées à une souche résistante de *P. aeruginosa* (Cook, 2019). Un exemple détaillé de patient ayant contracté une infection résistante dans un établissement de santé en Inde avant de revenir au Canada et présenté dans l'encadré 5.4.

Étant donné l'importance sociale et économique des voyages pour le Canada, il est probable que les déplacements internationaux continueront de constituer un mécanisme permettant aux pathogènes humains résistants de se passer rapidement d'autres pays au Canada. Par conséquent, la RAM dans toutes les régions du monde continuera à avoir des répercussions directes sur le Canada. Ce phénomène met en évidence la nature mondiale de la RAM et l'occasion qu'a le Canada de participer à des actions mondiales pour combattre sa propagation.

Encadré 5.4
Transmission de bactéries résistantes d'Inde en Alberta

Une femme de 62 ans habitant au Canada (patiente A) avait subi une intervention chirurgicale pour une fracture du fémur en Inde et avait ensuite contracté une infection ne répondant pas au traitement. Elle retourna au Canada et fut admise au service de chirurgie d'un hôpital d'Edmonton le 31 mars 2012. Deux types de bactéries multirésistantes Gram négatif (*K. pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*) furent mis en culture à partir des tissus de la cuisse de la patiente et un prélèvement rectal séparé a permis révéla *K. pneumoniae*. Toutes les souches produisaient des carbapénémase. Les deux souches de *K. pneumoniae* produisaient la carbapénémase NDM-1, qui est répandue dans le sous-continent indien et confère une grande résistance à diverses catégories de médicaments. Cinq autres patients du même hôpital contractèrent une souche d'*A. baumannii* ou la souche rectale de *K. pneumoniae*, probablement transmise par le la patiente A. Collectivement, ces patients répandirent les pathogènes dans trois unités chirurgicales différentes. Le 8 mai, des spécimens sanguins et endotrachéaux d'un homme de 74 ans, qui avait subi une intervention chirurgicale pour le retrait d'un nodule pulmonaire, permirent la mise en culture d'*A. baumannii*. Le patient subit une insuffisance organique et fit un choc septique, et fut transféré aux soins intensifs; il mourut plusieurs heures plus tard. Durant l'épidémie, qui fut déclarée terminée le 25 mai, la transmission se produisit même après la mise en place d'une surveillance active et de précautions de contrôle d'infection.

(Ahmed-Bentley *et al.*, 2013)

5.2 GRAVITÉ POTENTIELLE DES INFECTIONS DANS UN FUTUR OÙ LES ANTIMICROBIENS SERAIENT LIMITÉS

La hausse des taux de RAM, combinée au manque de nouveaux antimicrobiens, a amené certains à avancer qu'un retour à l'ère préantibiotique est possible (Cars *et al.*, 2008). Bien que le brusque déclin de la mortalité dû aux maladies infectieuses — qui a commencé au début du XX^{e} siècle — soit largement attribuable aux améliorations en matière de santé publique (p. ex. élimination par les égouts, traitement de l'eau potable et amélioration du logement) (Armstrong *et al.*, 1999; CDC, 1999), l'introduction des antibiotiques est toujours associée à l'intensification de cette baisse (Armstrong *et al.*, 1999; IDSA, 2011). Durant

les 15 années qui ont suivi l'introduction des antibiotiques dans les années 1940, le taux global de mortalité des maladies infectieuses aux États-Unis a chuté d'environ 75 % (Armstrong *et al.*, 1999). Les estimations de l'évolution des taux de mortalité avant et après l'arrivée des antibiotiques indiquent que ce sont les infections les plus graves qui ont subi la baisse la plus marquée. Par exemple, IDSA (2011) résume plusieurs études et constate que la mortalité de l'endocardite bactérienne a chuté d'environ 100 % à 25 % et qu'elle est passée de plus de 80 % à moins de 20 % pour la méningite bactérienne.

Selon le modèle du comité d'experts (section 4.1), le cumul des décès au Canada entre 2020 et 2050 attribuables à la RAM se situera entre un peu moins de 256 000 si la résistance demeure aux taux d'aujourd'hui et un peu plus de 396 000 en cas d'augmentation graduelle à 40 % de la résistance aux antimicrobiens de première ligne (figure 5.1).

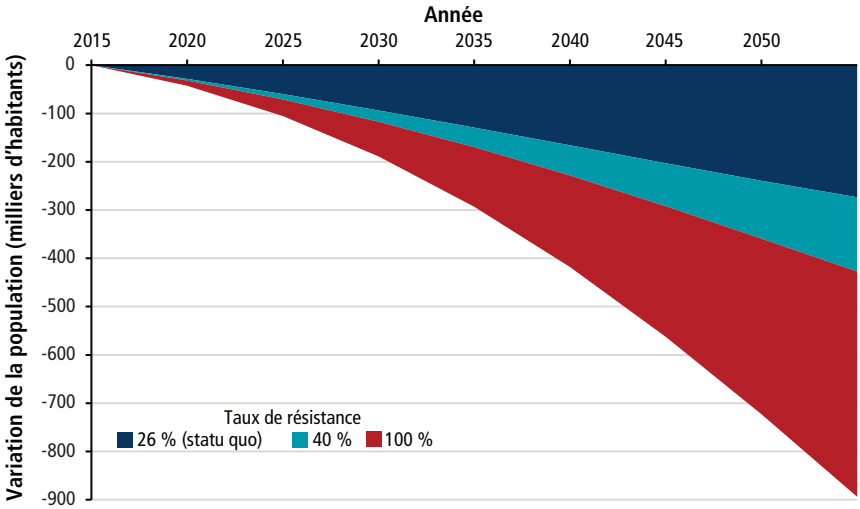


Figure 5.1

Variation cumulée de la population canadienne à cause de la résistance aux antimicrobiens, projection jusqu'à 2050

La figure illustre la baisse cumulée de la population due à la résistance aux antimicrobiens jusqu'à 2050, projetée grâce au modèle du comité d'experts, si le taux de résistance aux antimicrobiens de première ligne demeure à 26 % (bleu foncé) ou atteint 40 % (turquoise) ou 100 % (rouge) en 2050. On estime que la population canadienne baissera de 250 000 habitants d'ici à 2050 si le taux de résistance demeure constant. Si le taux de résistance atteint 100 % d'ici 2050, la baisse de la population canadienne pourrait atteindre plus de 800 000 habitants.

En 2012, Margaret Chan, qui était alors directrice générale de l'OMS, a déclaré : « Une ère postantibiotique signifie, dans les faits, la fin de la médecine moderne telle que nous la connaissons. Des cas aussi courants qu'une angine ou que le genou écorché d'un enfant pourraient à nouveau être mortels » (OMS, 2012a). Que ce sombre portrait de l'ère postantimicrobienne soit réaliste ou pas, il ne fait pas de doute que la baisse du nombre d'antimicrobiens efficaces entraînera une hausse considérable de la morbidité et de la mortalité de maladies autrefois guérissables. Plus la résistance augmentera plus il sera difficile de réaliser un équilibre entre la conservation des antimicrobiens efficaces restants et la poursuite de soins optimaux pour les patients.

5.3 INCIDENCES SOCIALES POTENTIELLES DE LA RAM DANS UN FUTUR OÙ LES ANTIMICROBIENS SERAIENT LIMITÉS

Il est impossible de déterminer sans équivoque la nature et l'ampleur des incidences sociales futures de l'augmentation de la RAM au Canada, en raison du manque de contrefactuel (c.-à-d. une société moderne n'utilisant pas d'antimicrobiens). Par conséquent, cette section présente des scénarios futurs hypothétiques plausibles guidés par les connaissances d'expert du comité. Les indices sont tirés des données et des projections présentées jusqu'ici et concernant d'autres épidémies de maladies infectieuses, comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le comité d'experts a jugé que l'exemple du SRAS offrait une base de données probantes intéressante — puisque le Canada a été le pays le plus touché en dehors de l'Asie — et ses incidences sociales sont bien documentées, notamment la restructuration des agences de la santé à l'échelle provinciale ou territoriale et fédérale (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003; Expert Panel on SARS and Infectious Disease Control, 2004).

On peut objecter que les éclosions de maladies comme le SRAS sont des perturbations rapides de la norme associée aux principales incertitudes, alors que la RAM est un problème endémique, qui croît lentement avec le temps. Par conséquent, il est possible de présumer que des ajustements systémiques seront progressivement apportés à mesure que la résistance augmentera et que celle-ci peut ne jamais conduire à une situation de crise telle que celle engendrée par le SRAS. Cependant, il existe déjà des exemples de souches résistantes qui se propagent rapidement et qui présentent des modèles d'éclosion ressemblant à celui du SRAS. Par exemple, rappelons-nous l'encadré 5.4, qui décrit une patiente infecté par une bactérie résistante alors qu'il se trouvait en Inde et

qui a ensuite rapporté les souches à un hôpital d'Edmonton, où elles se sont propagées dans trois unités chirurgicales. De plus, il existe déjà des exemples d'éclosion bactérienne touchant des communautés au Canada. L'épidémie d'*E. coli* à Walkerton (Ontario) en mai 2000 a eu un effet dévastateur. En bref, le système d'approvisionnement en eau de Walkerton (4 800 habitants) a été contaminé à l'*E. coli*, ce qui a rendu malades 2 300 personnes et a provoqué 7 décès (O'Connor, 2002; Vicente et Christoffersen, 2006). Le gouvernement de l'Ontario a alors lancé une enquête judiciaire (Kondro, 2000) et le juge Dennis O'Connor a conclu que l'épidémie aurait pu être évitée par le gouvernement (qui avait réduit le budget du ministère de l'Environnement) et par les gestionnaires de l'approvisionnement en eau de la ville (O'Connor, 2002). Au lendemain de l'épidémie, « les citoyens étaient terrifiés à l'idée d'utiliser l'eau du robinet pour satisfaire leurs besoins élémentaires » [traduction libre] (Vicente et Christoffersen, 2006). Les personnes infectées ou qui ont perdu des êtres chers ont subi un traumatisme psychologique et la communauté dans son ensemble a souffert d'anxiété, et la population en Ontario et au Canada s'est inquiétée que des événements fatals similaires puissent se produire ailleurs (Vicente et Christoffersen, 2006). Bien qu'elle n'ait pas été causée par un organisme résistant, l'épidémie de Walkerton illustre de façon saisissante la façon dont les incidences sociales potentielles d'une épidémie bactérienne peuvent ressembler à celles d'une épidémie virale. Par conséquent, le comité d'experts croit qu'il est utile d'examiner les réponses sociétales aux épidémies virales passées pour éclairer notre compréhension de ce que pourrait être un futur où les antimicrobiens seraient limités.

Bien que cette section recoure principalement à une approche axée sur l'humain pour déterminer les incidences, « les conséquences de la propagation de bactéries résistantes pourraient aussi inclure des pénuries de nourriture dues à des infections non traitables du bétail et, les dirigeants cherchant à ralentir la propagation des pathogènes, des restrictions sur le commerce de denrées alimentaires, voire sur les voyages et la migration » [traduction libre] (Forum économique mondial, 2013). À cause de la rareté des données probantes directes sur les incidences possibles d'une propagation de la RAM, les membres du comité d'experts se sont également servis de leur expertise pour formuler des hypothèses quant à la façon dont la RAM pourrait influer sur le quotidien des gens au Canada. Leurs idées sont présentées par le biais de vignettes *fictives* de personnes vivant dans un Canada du futur (encadrés turquoises) pour illustrer certains des scénarios qui pourraient survenir si la quantité d'antimicrobiens efficaces diminuait.

5.3.1 Incidence de la RAM sur les individus

Comme noté à la section 5.1, certains facteurs de risque sociodémographiques font en sorte que des segments de la population canadienne présentent un plus grand risque de contracter une infection résistante. Et les risques auxquels ces groupes font face seront amplifiés parallèlement à l'accroissement du niveau de risque de la population en général. Le bien-être des personnes souffrant d'une infection résistante sera sans aucun doute réduit à cause de la baisse de l'espérance de vie et de la hausse de la morbidité. De plus, les protocoles mis en place pour prévenir la propagation des pathogènes résistants, comme l'isolement des individus infectés, pourraient nuire à leur santé. On a démontré que les patients en isolement sont deux fois plus enclins à subir des effets néfastes sur la santé de l'hospitalisation que les patients qui ne le sont pas (Stelfox *et al.*, 2003).

La RAM accroîtra les inégalités

Les conséquences de la hausse de la résistance seront inégalement réparties au sein de la population canadienne. Il est raisonnable de présumer que les personnes appartenant déjà à des groupes à risque (section 5.1) continueront à être plus menacées; à mesure que le nombre d'infections résistantes augmentera, les gens de ces groupes subiront une pression disproportionnée, ce qui conduira à une augmentation des inégalités sociales. Le comité d'experts fait remarquer que si de telles inégalités pourraient être évitées, cela nécessiterait la mise en œuvre de politiques de surveillance et d'équité extrêmement rigoureuses.

La RAM réduira le bien-être

S'il est clair que la RAM est préjudiciable à la santé, elle aura également un effet négatif sur la qualité de vie par la réduction du bien-être, par exemple. Comme l'explique Sachs (2018), le Réseau de solutions de développement durable des Nations Unies (United Nations Sustainable Development Solutions Network) analyse six variables pour déterminer le bien-être : le revenu, l'espérance de vie en bonne santé, le soutien social, la liberté, la confiance et la générosité. Le bonheur est également corrélé avec ces variables (Helliwell *et al.*, 2018). La RAM influe directement sur l'espérance de vie par la hausse de la morbidité et de la mortalité associée aux infections (section 5.1). Les ITS résistantes peuvent avoir un effet sur la fécondité des femmes et nuire à leur bien-être (section 2.3). La RAM réduit également le bien-être indirectement, par la modification de la confiance et du capital social, comme le rapport le décrit plus loin dans ce chapitre.

5.3.2 Incidences de la RAM sur la communauté et sur les comportements sociaux

Si la RAM devait augmenter, les conséquences dépasseraient le cadre des patients et toucheraient directement de nombreux aspects de la société. Il est probable que le manque d'accès aux antimicrobiens entraîne des adaptations comportementales importantes et pourtant, les ramifications sont souvent négligées dans les rapports qui se penchent sur ce sujet (NAS, 2018). En raison du manque de données probantes concernant particulièrement la RAM et les changements comportementaux, ces sections s'appuient sur des études examinant les comportements durant des épidémies de maladies infectieuses pour suggérer des incidences plausibles de l'augmentation de la résistance.

La RAM peut amoindrir le capital social et la confiance de la population

Le capital social peut être considéré comme « les ressources accessibles aux individus et aux groupes par la participation aux réseaux sociaux » [traduction libre] (Alvarez et Romani, 2017). Ces ressources peuvent être émotionnelles, sociales ou économiques, et procurer des avantages tangibles aux individus comme aux communautés. Grâce aux liens sociaux (c.-à-d. personnes liées par un sentiment d'identité commune), « le capital social est le ciment qui facilite la coopération, les échanges et l'innovation » (OCDE, 2001). Par conséquent, les groupes sociaux se caractérisant par un fort capital social obtiennent de meilleurs résultats dans une gamme de critères; dans les établissements de soins, par exemple, on a constaté que le capital social était aussi important que le capital financier dans la promotion de la coordination et la hausse de la satisfaction au travail et avait des retombées bénéfiques sur les patients (Norrish *et al.*, 2013).

Avec l'augmentation de la RAM, l'accroissement de l'incidence et de la prévalence des infections résistantes conduirait à ce qu'un plus grand nombre de groupes sociaux comptent des individus touchés. Cependant, comme il est noté plus haut, certains groupes seront plus à risque et comprendront une quantité considérable de personnes affectées, alors que d'autres n'en dénombreront que très peu. La conscience sociale de ces facteurs de risque ira aussi en augmentant et cette augmentation se répercutera sur le risque de stigmatisation en raison de la situation et de l'appartenance à un groupe affichant un plus fort risque d'infection résistante (encadré 5.5). Ce phénomène posera un risque pour la confiance sociale et pour le capital social, les individus des groupes moins touchés pouvant se percevoir de plus en plus comme dissemblables des personnes qui ont contracté une infection résistante. Durant l'épidémie de SRAS, des personnes ont tenté de limiter les contacts avec les gens présumés être des porteurs du

virus, comme les individus présentant des symptômes du rhume, les travailleurs de la santé et les personnes de certaines races ou nationalités (Lee-Baggley *et al.*, 2004). Contrairement aux comportements d'adaptation en matière de santé (p. ex. lavage des mains), l'évitement de certaines populations à peu de probabilité d'être efficace et pourrait entraîner du racisme et de l'ostracisme (Lee-Baggley *et al.*, 2004). Des comportements d'évitement semblables ont été observés durant les épidémies de grippe aviaire et de grippe porcine, dans les régions touchées et non touchées (p. ex. évitement des transports publics, des hôpitaux et des grands rassemblements; annulation de voyages; réduction de la consommation de volaille ou de porc) (Bish et Michie, 2010).

Encadré 5.5
Maladie infectieuse et stigmatisation

La stigmatisation est un processus social que les gens (dans des groupes, des communautés, etc.) utilisent pour étiqueter ou stéréotyper des individus ou d'autres groupes (p. ex. comme dangereux ou posant une menace), se distinguant ainsi des individus ou des groupes ainsi étiquetés. Ultimement, elle permet à un groupe d'exercer un pouvoir sur d'autres groupes par des actes d'exclusion (Link et Phelan, 2001). Les dimensions de la stigmatisation peuvent inclure l'exclusion, la peur, l'intolérance et la méfiance à l'égard des gens (Pescosolido, 2015).

La stigmatisation est associée à la colère, au dégoût, au mépris et à autres sentiments négatifs. Elle empêche l'acceptation sociale complète (Vega, 2016) et peut comprendre des actes de discrimination, l'étiquetage, la perte de statut et le stéréotypage (Davtyan *et al.*, 2014). Une des situations les plus couramment associées à la stigmatisation est les maladies infectieuses (Williams *et al.*, 2011), la stigmatisation ayant été directement reliée au VIH/SIDA, à la tuberculose, au SRAS et autres affections (Davtyan *et al.*, 2014; Vega, 2016). La stigmatisation a de vastes conséquences négatives, non seulement sur le plan personnel et interpersonnel, mais également sur le plan social, car elle influe sur la qualité de vie (Davtyan *et al.*, 2014). Comme elle peut avoir des effets sur la confiance sociale et sur le capital social, elle peut aussi entraver les efforts de prévention de santé publique visant à réduire les risques pour la population (Valdiserri, 2014). Comme certains sous-groupes se perçoivent comme de plus en plus dissemblables de la population en général ou d'autres sous-groupes, ils tendent à moins appuyer les interventions visant la population et qui exigent la perception du « bien commun ».

En plus d'augmenter la peur de l'infection et la stigmatisation, la RAM pourrait miner les interactions à l'intérieur des réseaux ou limiter le degré auquel les gens (qu'ils soient eux-mêmes malades ou qu'ils soient liés à des personnes malades) peuvent compter sur les membres de leur propre famille ou de leur propre communauté et d'autres réseaux. Les incidences potentielles sur l'étendue et la qualité des relations et des interactions communautaires, sur les modes ou les préférences de vie (surtout pour les aînés et les jeunes à l'école) et sur les interactions et le comportement généraux dans les espaces publics sont fortes.

La RAM pourrait influer sur le comportement des consommateurs

Si le comportement durant les épidémies passées est un indicateur des futures réactions face à l'augmentation de la RAM, le comportement des consommateurs devrait changer à mesure que ceux-ci tendent à réduire leur usage de certains services (p. ex. restaurants) et leur fréquentation de certains endroits (p. ex. centres commerciaux) durant les graves épidémies de maladies infectieuses.

À Hong Kong (une ville touchée par le SRAS en 2003), par exemple, les gens évitaient les activités en dehors de leur maison par crainte de la présence du syndrome dans la communauté; ce comportement a entraîné une réduction de 10 à 50 % du chiffre d'affaires des restaurants et des magasins de détail et une hausse du chômage (Siu et Wong, 2004; Beutels *et al.*, 2009). Les secteurs canadiens de l'hébergement et de la restauration ont également été touchés; les effets SRAS y ont été estimés à 4,3 milliards de dollars US (Keogh-Brown et Smith, 2008). Les répercussions futures de la RAM sur le secteur de la restauration sont illustrées dans la vignette Robert. On ne sait pas quand la nature endémique et graduelle de la RAM permettra une adaptation du comportement des consommateurs. Par exemple, la tendance actuelle au commerce en ligne et à la livraison de repas pourrait s'amplifier et faire en sorte que ces deux modes de consommation se substituent aux expériences en personne, alors que les innovations technologiques concernant la livraison par véhicule autonome ou par drone pourraient éliminer les contacts humains de ces interactions commerciales.

La RAM pourrait entraîner des changements dans les comportements en matière de voyage

On prévoit qu'une RAM intense et répandue provoquera une aversion aux voyages (O'Neill, 2014; NAS, 2018). L'épidémie de SRAS a eu un impact sur les voyages aériens vers et à destination de Hong Kong et sur le tourisme en général (Keogh-Brown et Smith, 2008). De mars à avril 2003, le nombre de passagers aériens et de voyageurs terrestres a baissé de 77 % et 52 %,

respectivement, et le territoire a enregistré 63 % moins de visiteurs (Siu et Wong, 2004). On ne sait pas si c'est par raisons personnelles, à cause des consignes de voyage (section 5.3.3) ou les deux. Par conséquent, dans un futur où les antimicrobiens seraient limités ou auraient disparu, les voyages internationaux devraient diminuer à cause de l'isolement et de l'observation des consignes mettant les gens en garde contre les voyages dans certaines régions à forte RAM. Cette situation pourrait nuire au transport et au tourisme locaux et internationaux. Les restrictions de voyage nuiraient également aux voyages d'affaires, ce qui pourrait mettre en péril l'interconnectivité de l'économie canadienne avec le reste du monde.

Vignette : Robert

Robert est un homme de 26 ans qui vit à Halifax. À l'origine, il a déménagé dans cette ville pour aller à l'université et il y est resté après l'obtention de son diplôme. Incapable de trouver un emploi dans son domaine, il travaille actuellement comme barista dans un café indépendant.

Photo générique. Modèle.

Robert à cinq quarts de travail par semaine. Cela lui permet de payer sa partie du loyer de l'appartement qu'il partage et l'argent qui lui reste lui permet de mener une vie sociale active. Des quarts supplémentaires étant souvent offerts, il est en sécurité parce qu'il sait qu'il a suffisamment d'argent pour vivre. Robert aime travailler pour un café indépendant parce qu'il a une clientèle régulière et participe souvent à des activités de rayonnement dans la communauté.

Deux ans plus tard, une épidémie d'une bactérie pathogène particulièrement résistante et extrêmement transmissible se déclare à Halifax. Les nouvelles et les médias sociaux rapportent qu'elle provient d'un navire qui transportait des denrées alimentaires, bien que la source exacte soit inconnue. Dans le mois qui suit, la vie quotidienne change dans la ville. Bien que Robert ne connaisse personne qui ait été infecté, la fréquentation du café a notablement baissé. Bien qu'ils en soient désolés, les propriétaires doivent réduire les heures de travail et pour la première fois, Robert est incapable de payer son loyer. Il est stressé et angoissé, il ne sait pas comment il pourra combler la différence de salaire, car de nombreuses autres entreprises locales réduisent également les heures de travail de leur personnel.

La RAM pourrait nuire à la confiance de la population dans les gouvernements et autres institutions

Enfin, ces processus sociaux pourraient également nuire à la confiance de la population dans les gouvernements et les autres institutions (p. ex. médecine ou sciences ou santé publique). Si la RAM devenait un problème croissant qui s'avère, ou qui est perçu comme, insoluble au moyen d'interventions gouvernementales et scientifiques, elle pourrait éroder la confiance de la population et miner la crédibilité des gouvernements et des interventions de santé publique, et probablement voir des effets additionnels sur le plan sanitaire, social et économique. Par exemple, la vaccination, malgré le fait qu'elle soit une mesure de santé publique dont l'efficacité a été scientifiquement démontrée, est « perçue comme dangereuse et non nécessaire par un nombre croissant d'individus » [traduction libre] (Dubé *et al.*, 2013). On a constaté que la perception du risque (Brewer *et al.*, 2007) et le sentiment de confiance dans les professionnels de la santé, les établissements de santé et le gouvernement (Streefland *et al.*, 1999; Hobson-West, 2007) sont de forts prédicteurs du comportement en matière de vaccination.

5.3.3 Politiques et législations limitant la propagation de la RAM

Les quantités limitées d'antimicrobiens efficaces conduiront à des urgences de santé publique nationales et internationales qui auront de profondes répercussions sur la société. Afin d'essayer d'endiguer la propagation de la résistance, la prestation des soins changera et d'autres mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI) seront adoptés, qui auront un effet sur la société. D'après les données probantes tirées des précédentes épidémies de maladies infectieuses, la réduction du nombre d'antimicrobiens efficaces devrait provoquer plusieurs types de réponses reposant sur les mesures de PCI. Ces réponses peuvent être classées en plusieurs grandes catégories : modification de la prestation des soins de santé, surveillance, isolement et quarantaine et restrictions de voyage (Gostin *et al.*, 2003), que ce soit pour le déplacement des humains ou pour le commerce des denrées alimentaires.

La RAM modifiera la prestation des soins de santé

Il est simpliste de croire que les incidences sociales seraient confinées aux individus infectés si les antimicrobiens devenaient inefficaces ou si la résistance devait augmenter considérablement. C'est tout notre système de santé, qui dépend aujourd'hui fortement sur les antimicrobiens, qui serait perturbé (Smith et Coast, 2013). Par conséquent, comme l'affirment Smith et Coast (2013), « la résistance n'est pas juste un problème de maladie infectieuse; c'est un problème chirurgical, un problème cancérologique, un problème pour l'ensemble du système de santé » [traduction libre].

Les antibiotiques ont transformé la pratique de la médecine, la faisant passer d'une profession de « diagnostique et non interventionnelle, à une profession thérapeutique et interventionnelle [qui permet] des interventions chirurgicales compliquées et fortement invasives; des chimiothérapies agressives contre le cancer; des éléments fondamentaux des soins cruciaux, comme l'insertion de cathéters veineux centraux et la ventilation artificielle; des soins aux prématurés et la greffe d'organes solides et liquides » [traduction libre] (IDSA, 2011). Les systèmes de santé et les traitements modernes, qui reposent fortement des antimicrobiens, pourraient être notablement déstabilisés si ces derniers devenaient inefficaces. Si la société devait vivre un réel retour à l'ère préantibiotique, les traitements de cette époque pourraient être de nouveau utilisés. Par exemple, les traitements pourraient se réduire à la dépendance à des médicaments toxiques (Erdem *et al.*, 2011) ou, lorsque c'est possible, au retrait de la source d'infection (p. ex. par amputation) (Friedman *et al.*, 2016). L'ablation des tissus lésés pourrait ne pas être possible pour les infections dans certaines zones (p. ex. les poumons), ce qui mènerait probablement à la détérioration de l'état des patients, y compris à leur mort (Harris *et al.*, 1999). De plus, la prestation des soins eux-mêmes pourrait changer, car l'augmentation de la RAM pourrait amener un débat sur le devoir de soigner face aux risques pour les personnes prodiguant les soins (Reid, 2005; Ruderman *et al.*, 2006).

Certaines des modifications à la prestation des soins apportées durant l'épidémie de SRAS à Toronto pourraient de nouveau être mises en place dans le futur, par exemple :

- Fermeture complète d'hôpitaux;
- Grave restriction des services hospitaliers (p. ex. pas d'interventions chirurgicales non urgentes);
- Dépistage sur les personnes entrant dans les hôpitaux;
- Restriction de l'accès aux établissements de santé;
- Dépistage sur les travailleurs de la santé se rendant dans des centres de soins communautaires;
- Vaste quarantaine pour les personnes ayant eu de simples contacts avec des individus infectés.

(Gouv. de l'Ont., 2003 dans Conly et Johnston, 2003)

Des changements semblables pourraient entrer en vigueur en réaction à la RAM, soit périodiquement soit comme mesures permanentes de PCI. En particulier, il est probable que la RAM étendue conduirait à la réduction des interventions chirurgicales non urgentes, car le risque d'infection serait trop élevé sans antimicrobiens prophylactiques. On ne sait pas bien combien de personnes seraient infectées si les antimicrobiens prophylactiques n'étaient pas disponibles avant une intervention chirurgicale ou combien de personnes

choisiraient alors de ne pas subir d'intervention. Cependant, on estime qu'une réduction de l'efficacité de la prophylaxie antibiotique de 30 % se traduirait chaque année par 120 000 infections supplémentaires et 63 000 décès consécutifs à une infection aux États-Unis (Teillant *et al.*, 2015). Si certaines interventions chirurgicales non urgentes étaient jugées trop risquées pour être réalisées (par les patients, les professionnels de la santé ou les deux), certaines maladies chroniques pourraient ne plus être guérissables, ce qui réduirait le bien-être. Cela aurait un gros impact sur la population canadienne dans son ensemble, où le vieillissement et les tendances démographiques, telles que la réduction de l'activité physique, entraîneraient probablement une augmentation du taux de maladies chroniques (Forum économique mondial, 2013). Un exemple de la façon dont la prestation des soins pourrait changer est illustré dans la vignette Renée.

Vignette : Renée

Photo générique. Modèle.

Renée est une femme de 52 ans vivant à Winnipeg, qui souffre d'arthrose depuis plusieurs années. Autrefois infirmière, elle a été forcée de prendre une retraite anticipée quand ses symptômes sont devenus trop handicapants. Moins mobile, Renée est devenue obèse et a contracté un diabète de type 2. Sa hanche gauche est l'articulation la plus gravement touchée et son médecin affirme que, dans le passé, un remplacement total de la hanche aurait constitué le plan d'action recommandé. Cependant, il est réticent à suggérer une intervention chirurgicale parce que la résistance aux antibiotiques de première ligne a atteint 65 % au Canada, plusieurs souches multirésistantes comportant peu d'options de traitement ont fait leur apparition et les hôpitaux locaux vivent d'importantes épidémies de deux pathogènes multirésistants différents. À cause de ces facteurs, et à cause du risque supplémentaire d'infection dû à son diabète, Renée et son médecin pensent que bien que le risque d'infection soit faible, une infection résistante après l'intervention ne serait pas traitable et aurait des conséquences très néfastes sur sa santé. Pour l'instant, ils ont décidé de gérer sa douleur et espèrent que l'intervention chirurgicale sera moins risquée dans l'avenir.

Trois ans plus tard, la santé physique et mentale de Renée s'est détériorée de façon marquée. Elle dépend à présent d'un quadriporteur et est de plus en plus isolée et repliée sur elle-même. Elle suit une médication et consulte pour une dépression

suite à la page suivante

et de l'anxiété. Son fils, qui habite à Calgary, a eu un bébé il y a six mois, et Renée se demande si elle est en mesure d'effectuer le voyage pour faire la connaissance de sa nouvelle petite fille. Elle lutte contre des ulcères du pied diabétique et a récemment eu besoin d'un séjour hospitalier prolongé pour traiter une infection au pied provoquée par *S. aureus*, qui était résistant non seulement à la méticilline, mais également à la vancomycine (le médicament de choix contre les infections à SARM). Étant donné ses problèmes de guérison de blessures et le fait que son fils vit à l'épicentre d'une vaste épidémie de SARM d'origine communautaire, ses médecins ont conseillé à Renée de ne pas voyager.

Un an plus tard, Renée et son médecin discutent de nouveau de la possibilité d'un remplacement de la hanche. Sa hanche gauche lui cause constamment des douleurs qui sont de plus en plus difficiles à atténuer. Renée a apporté certains changements à son régime alimentaire pour régler son obésité et son diabète et est à présent une meilleure candidate à une intervention chirurgicale. Face à la baisse de sa qualité de vie, elle a le sentiment que le remplacement de sa hanche vaut le risque et son médecin en convient. Un nouvel hôpital construit spécialement pour réduire la propagation de la RAM est débordé de patients en chirurgie; il ne réalise actuellement plus que les interventions chirurgicales essentielles et d'urgence et place tous les autres patients sur une liste d'attente. Alors qu'elle attend pour une intervention, Renée contracte une autre infection à *S. aureus* multirésistante au pied qui s'étend à son système sanguin. Cette infection ne répond pas à la combinaison de médicaments de dernier recours, ce qui incite l'équipe de soins de Renée à la traiter avec un médicament expérimental qu'on sait être toxique pour les reins. Renée meurt d'une insuffisance rénale aiguë causée par les médicaments et la septicémie à l'âge de 56 ans.

Les infrastructures de santé changeraient également dans un effort pour accroître les mesures de PCI (examiné plus en détail au chapitre 6). L'augmentation du nombre de chambres d'hôpital individuelles, dont nombre d'entre elles seraient soumises à des mesures de stérilisation supplémentaires, accroîtrait les coûts globaux des soins. Le comité d'experts pense que les gens pourraient également se détourner des soins hospitaliers, plus de traitements s'effectuant dans la communauté. En outre, il pourrait aussi y avoir une pénurie de professionnels de la santé et autres travailleurs de la santé (p. ex. personnel de nettoyage dans les hôpitaux), ceux-ci jugeant le domaine trop risqué.

Les changements aux soins de santé en réaction à la RAM pourraient accroître les inégalités en matière de santé

Les conséquences de la hausse de la résistance seraient inégalement réparties au sein de la population canadienne. Certains groupes de patients seraient touchés indirectement en raison de la nature de leur traitement. Par exemple, la plupart des traitements contre le cancer provoquent l'affaiblissement du système immunitaire et sans antimicrobiens efficaces pour prévenir et traiter les infections, la chimiothérapie et les autres traitements seraient beaucoup plus risqués (O'Neill, 2014). L'augmentation de la résistance aurait aussi des effets préoccupants sur la sécurité de la naissance, y compris par césarienne, avec une hausse significative de la mortalité chez les nourrissons et les mères (O'Neill, 2014). Le XX^{e} siècle a vu une réduction de 50 fois des décès maternels dans les pays développés grâce à l'emploi d'antimicrobiens prophylactiques (O'Neill, 2014).

Les changements aux soins de santé en réaction à la RAM pourraient affaiblir la confiance et mener à des modifications du comportement en matière de recherche de soins

La RAM « influe profondément sur les comportements en matière de recherche de soins » [traduction libre] (NAS, 2018). Si la résistance était associée aux établissements de santé, les gens pourraient éviter de se faire soigner (NAS, 2018). Selon le comité d'experts, ils pourraient plutôt se tourner vers des thérapies parallèles moins efficaces ou vivre avec des problèmes médicaux qui nuisent à leur bien-être et à leur qualité de vie. Une personne pensant avoir une infection pourrait aussi ne pas chercher à se faire soigner par peur d'être isolée, mise en quarantaine ou stigmatisée en raison de son association perçue avec la résistance. Ceci pourrait conduire à une aggravation de l'infection et à la propagation des bactéries. Comment on l'a vu précédemment, la confiance de la population pourrait être affaiblie au point où les établissements de santé publique ne seraient plus perçus comme efficaces.

La surveillance continuera à être un élément essentiel de la réaction à l'augmentation de la RAM

La détection et le signalement d'infections résistantes continueront probablement à être des composants essentiels de la réponse à la RAM, comme elles l'ont été lors des précédentes épidémies (Gostin *et al.*, 2003). Cependant, si la RAM devait se transformer en une vaste crise de santé publique, la surveillance pourrait soulever des inquiétudes quant aux limites du respect de la vie privée s'il fallait devoir déroger au devoir de confidentialité du médecin à l'égard de son patient et déclarer des détails identifiant ce dernier (Gostin *et al.*, 2003).

La surveillance peut mener à la réduction de la confiance et à la hausse des inégalités

Les données de surveillance peuvent involontairement nuire à certaines communautés géographiques ou ethniques, comme elles l'ont fait à Toronto durant l'épidémie de SRAS (Gostin *et al.*, 2003). Quand on a su que la maladie provenait de Chine, des actes de discrimination et de racisme manifestes ont été perpétrés (Cheng, 2003; Rider, 2003 dans Gostin *et al.*, 2003; Smith, 2006). Des réactions semblables pourraient se produire si un pathogène fortement résistant devait se propager dans le monde entier à partir d'une seule région. Un exemple de ce scénario est illustré dans la vignette Rahul, dans laquelle ce dernier est stigmatisé en raison de l'idée préconçue qu'il pourrait être atteint d'une infection résistante.

Vignette : Rahul

Photo générique. Modèle.

Rahul est un homme de 18 ans qui a quitté l'Inde pour Vancouver à l'âge de 9 ans. Sa famille et lui se sont rendus en Inde au moins une fois par an pour visiter la famille et ils prévoient y effectuer un séjour d'un mois cet été, avant que Rahul commence l'université. Toutefois, dans un effort pour maîtriser la crise mondiale de RAM, le Canada a introduit des protocoles de dépistage obligatoire pour les personnes qui voyagent dans certaines régions. À leur retour au Canada, les voyageurs doivent se présenter à un centre de soins désigné, dans lequel ils subissent un test de colonisation ou d'infection par des organismes résistants. Les infections sont traitées rapidement et les patients colonisés assistent à une séance d'information sur les risques de transmettre des bactéries à d'autres personnes, en particulier aux membres de leur foyer.

La famille de Rahul est bien consciente de ces procédures de dépistage. Sa mère est chirurgienne et son père est technicien au laboratoire médical d'un grand hôpital. Ils sont aussi conscients des précautions à prendre lorsqu'on voyage pour réduire les risques d'infection. Rahul fait particulièrement attention, car il a une dermatite atopique, une affection qui cause des éruptions d'eczéma périodiques sur les mains sur le visage. Bien que cette affection ne soit pas infectieuse, elle le rend vulnérable aux infections de la peau et à la colonisation particulièrement de *S. aureus*. Quand Rahul et sa famille reviennent au Canada, leurs tests d'infections sont négatifs, mais

suite à la page suivante

comme c'est le cas pour pratiquement tous les voyageurs se rendant en Inde, ils ont tous été colonisés par *E. coli* productrice de BLSE et de carbapénémase, une bactérie largement répandue sur le sous-continent indien.

Rahul quitte le foyer familial pour se rendre à l'université. À cause du stress de quitter sa famille, son eczéma s'empire et à sa consternation, il doit commencer l'université avec une éruption sur le visage. Il trouve difficile d'établir des relations avec de nouvelles personnes. Son camarade de chambre est particulièrement inamical et quelques semaines après le début du trimestre, on l'avertit que celui-ci va déménager.

Rahul continue à avoir des difficultés socialement et mentalement, ce qui nuit à ses résultats universitaires. Il découvre plus tard qu'après avoir entendu parler d'une récente crise de RAM en Inde — qui incluait une épidémie d'une souche extrêmement résistante de *S. aureus* souvent mortelle — son camarade de chambre a demandé à déménager à cause de l'ethnicité de Rahul et de l'apparence de sa peau. Son camarade de chambre savait qu'il s'était rendu en Inde et présumait que Rahul souffrait d'une infection contractée durant ce voyage. Même une fois que la situation lui a été expliquée, il est toujours mal à l'aise de vivre avec quelqu'un qui « pourrait répandre des germes autour de lui ». Rahul est anéanti et décide, à la fin du premier trimestre, de ne pas retourner à l'université.

L'augmentation de la RAM conduira à une augmentation de l'isolement et de quarantaine

Si les antimicrobiens devenaient de plus en plus inefficaces, les personnes infectées pourraient être mises en isolement pour prévenir ou limiter la transmission. C'est déjà la pratique normale dans les hôpitaux dans les cas d'infections résistantes (ASPC, 2016b). Cependant, un autre groupe de personnes — les personnes saines, mais qui ont été exposées à une infection résistante — pourraient être mises en quarantaine dans l'espoir de limiter la transmission pendant la période d'incubation (Gostin *et al.*, 2003; Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003; Smith, 2006). On a déjà eu recours à la quarantaine dans le cas d'une urgence de santé publique au Canada, par exemple en fermant des écoles et des hôpitaux lors de l'épidémie de SRAS à Toronto (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003). Dans une de ces écoles, 1 500 élèves ont été mis en quarantaine à la maison après qu'un seul d'entre eux a présenté des symptômes de ce syndrome (Brown, 2003); ailleurs, des cours de formation continue médicale ont été annulés ou reportés (Davis *et al.*, 2005).

La hausse de la RAM entraînera probablement l'augmentation du nombre de personnes isolées (personnes infectées) et mises en quarantaine (personnes exposées et qui pourraient être infectées), laquelle accroîtra les répercussions sociales. En raison de la peur créée par la RAM, il pourrait être plus difficile de réaliser l'équilibre entre risque d'infection, libertés individuelles et préjudices sociaux et économiques, comme cela s'est produit lors d'autres épidémies de maladies infectieuses (Bradsher et Altman, 2003).

L'isolement et la quarantaine pourraient accroître les inégalités

Les personnes mises en quarantaine souffriront probablement de perte de revenus, de solitude et de la peur de contracter une infection. Ce phénomène a été observé à Toronto chez les personnes mises en quarantaine durant l'épidémie de SRAS (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003).

L'isolement et la quarantaine pourraient affaiblir le capital social

La ségrégation vécue par les personnes isolées et mises en quarantaine aura un gros impact sur leur appartenance et leur bien-être sociaux. Les mesures de santé publique visant à contrôler la propagation des infections résistantes pourraient également, involontairement, conduire à une érosion de l'appartenance : par exemple, des mesures conçues pour limiter les contacts entre personnes sensibles et personnes infectieuses, comme les restrictions de voyage, la quarantaine et l'isolement, accroîtront la ségrégation au sein de l'ensemble de la population. L'effet d'isolement de la RAM est illustré dans la vignette Raymond, alors que le cas de la ferme de sa fille Rochelle montre comment l'adaptation à la résistance peut être rentable dans certains secteurs (les innovations permettant à divers secteurs d'activité de s'adapter à la RAM sont examinées au chapitre 6).

Vignette : Rochelle et Raymond

Photo générique. Modèle.

Rochelle est une femme de 44 ans vivant dans le Québec rural. Mariée et mère de deux enfants, elle a repris l'exploitation familiale de son père, Raymond, âgé de 66 ans. Rochelle a récemment suivi l'exemple du secteur bovin et a pratiquement cessé l'utilisation des antimicrobiens, tout en adoptant des thérapies parallèles. Si elle craignait au départ qu'ils nuisent à ses résultats financiers, Rochelle voit à présent que ces changements offrent un bon rendement — la demande des consommateurs pour de la viande certifiée sans antimicrobiens a augmenté exponentiellement ces dernières années.

suite à la page suivante

Cinq ans plus tard, la ferme de Rochelle va toujours bien et les profits lui ont permis de construire un logement sur sa propriété pour son père vieillissant. Lors de ses activités bénévoles au centre communautaire local, Raymond a attrapé une pneumonie et à cause d'une combinaison de comorbidité et de non-réponse aux antimicrobiens de première ligne, il doit être hospitalisé. L'hôpital le plus proche se trouve à plusieurs heures et en raison des exigences de la ferme, la famille n'est pas en mesure de lui rendre visite chaque jour. Raymond sombre dans une léthargie; il souffre de symptômes de dépression et devient de plus en plus isolé dans les confins de l'hôpital. À l'hôpital, il contracte également *C. difficile*, qui prolonge son séjour parce que le traitement de première ligne ne fonctionne pas. Rochelle, inquiète au sujet du rétablissement de son père, embauche une aide à la ferme et effectue le voyage pour être plus près de lui.

Après plusieurs mois, Raymond peut revenir à la ferme. Il est affaibli physiquement et à moins envie de faire du bénévolat par crainte de contracter une nouvelle infection. Rochelle passe plus de temps à prendre soin de lui et a dû garder l'aide, ce qui réduit les profits de l'exploitation.

Les restrictions de voyage pourraient devenir plus courantes face à la hausse de la RAM

L'épidémie de SRAS a démontré à quel point les voyages à l'étranger permettaient la propagation d'une maladie : un médecin de Chine avait infecté des personnes dans un hôtel à Hong Kong, qui avaient ensuite transporté la maladie à Toronto, Singapour et au Vietnam (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003). Comme on l'a vu à la section 5.1.4, les voyageurs canadiens peuvent être infectés par des souches bactériennes résistantes à l'étranger, puis les ramener au Canada et les diffuser dans des établissements de santé (encadré 5.4). Si les antimicrobiens étaient de plus en plus inefficaces, les voyages dans les régions associées à des épidémies ou à certaines souches bactériennes résistantes pourraient être limités ou interdits, déconseillés par l'OMS ou par le gouvernement national et être accompagnés de procédures de santé publique désagréables (p. ex. isolement obligatoire au retour).

Les avis aux voyageurs concernant les conséquences sur la santé, comme ceux qui ont mis en garde contre les voyages à Toronto durant l'épidémie de SRAS (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003) ont des incidences économiques et sociales importantes (Keogh-Brown et Smith, 2008). Le SRAS a eu un effet notable sur les comportements en matière de voyages (Keogh-Brown et Smith, 2008; Beutels *et al.*, 2009), amplifié par les avis aux voyageurs se rendant dans des régions jugées significativement touchées (Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003).

Les restrictions de voyage peuvent également être instaurées par d'autres intervenants. Par exemple, des établissements ont imposé leurs propres restrictions durant l'épidémie de SRAS, des universités annulant des programmes d'été destinés aux étudiants venus de Chine (Murphy et Arenson, 2003) et décourageant les voyages vers la Chine, Taiwan et Singapour (Harvard University Health Services, 2003 in Gostin *et al.*, 2003). Une autre réponse nationale possible à la RAM pourrait être de placer en détention les voyageurs revenant de certaines régions ou qui présentent certains symptômes. Cela s'est produit aux États-Unis durant l'épidémie de SRAS, durant laquelle les officiels ont autorisé les agents d'immigration et des douanes à détenir des voyageurs qui semblaient avoir des symptômes associés au SRAS (Sheldon, 2003).

Les restrictions de voyage pourraient réduire le capital social et le bien-être

Si la RAM devait déclencher ce type de réponse, il s'ensuivrait une baisse du bien-être et de l'appartenance sociale. Les voyages permettent aux gens de faire des affaires, d'aller voir la famille et les amis et de satisfaire leurs aspirations (Gostin *et al.*, 2003). En fait, les voyages sont importants pour les personnes qui vivent au Canada; en 2018, le pays se classait septième au classement des dépenses de tourisme international, avec un montant de 31,8 milliards de dollars US (UNWTO, 2018). Si le droit international permet aux gens de voyager à l'intérieur d'un pays ou à l'étranger, cette liberté peut être restreinte pour des raisons de santé publique (ONU, 1999). De plus, les voyages peuvent être limités au Canada, au point de décourager les déplacements vers certaines régions. Cela aurait comme effet de réduire l'appartenance sociale au sein de la nation et d'amenuiser le bien-être individuel.

Il peut être également délicat de déterminer les mesures de santé publique appropriées, car « il n'existe pas de consensus international au sujet du dépistage sur les voyageurs et des contrôles aux frontières » [traduction libre] (Naylor *et al.*, 2004). Cette lacune pourrait semer la confusion, à cause du nombre de règles et de procédures s'appliquant aux différents cas. De plus, dans certaines situations, la peur liée à certaines souches ou infections résistantes pourrait mener à la mise en place de mesures de protection inefficaces ou inutiles. Par exemple, un projet pilote canadien de grande envergure mené à Toronto et Vancouver a consisté à recourir à des analyseurs thermiques pour effectuer un dépistage sur des millions de voyageurs, des milliers d'entre eux ayant ensuite été dirigés vers une nouvelle évaluation. Cependant, la procédure n'a permis de détecter aucun cas de SRAS (Naylor *et al.*, 2004; St. John *et al.*, 2009).

5.4 CONCLUSION

La charge de maladie associée à la RAM n'est pas supportée uniformément au sein de la population canadienne. Le risque de contracter une infection résistante est plus grand pour les personnes appartenant à certains groupes démographiques, comme les très jeunes et les individus vivant dans des logements surpeuplés, les personnes ayant certaines pratiques sexuelles ou pratiquant certains sports et, plus important, les personnes déjà en contact avec le système de santé. Fait à noter, le plus grand facteur de risque de contracter une infection résistante est le fait d'avoir déjà reçu un traitement antimicrobien.

Pourtant, tout le monde pourrait être touché par la RAM dans le futur, que ce soit parce qu'on est soi-même infecté, parce qu'elle nous oblige à vivre une existence plus isolée et restreinte ou par la perte de proches de proches à cause d'une infection qui était auparavant guérissable. La RAM aura de vastes incidences sociales négatives sur la population canadienne, elle réduira le bien-être, le capital social et la confiance et augmentera les inégalités. Comme le démontrent les cas de Robert, Renée, Rahul, Rochelle et Raymond, la santé et le bien-être généraux des personnes seront négativement affectés si les traitements sont retardés ou évités, si les voyages à l'intérieur et à l'extérieur du pays sont considérés dangereux et si certaines populations sont victimes de discrimination en raison de leur ethnicité ou de leur état de santé.

6

Options politiques et leçons apprises : réduction des infections et ralentissement de la croissance de la résistance

- Surveillance
- Prévention et contrôle des infections (PCI)
- Gestion
- Recherche et innovation
- Conclusion

6 Options politiques et leçons apprises : réduction des infections et ralentissement de la croissance de la résistance

Principales constatations

Les solutions efficaces à la RAM exigeront des initiatives fondées sur des données probantes, multidimensionnelles et coordonnées, qui recourent à des éléments de quatre stratégies d'atténuation — surveillance, prévention et contrôle des infections (PCI), gestion et recherche et innovation.

La surveillance est fondamentale pour des efforts d'atténuation fructueux parce qu'elle peut fournir un portrait à jour et exact de l'état actuel de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens, offrir une rétroaction aux fournisseurs de soins de santé et permettre un emploi ciblé des ressources.

Les mesures de PCI qui réduisent les infections comprennent la mise en place d'équipes adéquatement dotées et formées dans les hôpitaux et autres établissements de santé, qui mettent en application, par exemple, des protocoles d'hygiène des mains et de nettoyage. L'adoption répandue de l'immunisation par la population canadienne, ainsi que d'autres pratiques comme l'hygiène respiratoire, la manipulation appropriée de la nourriture et l'eau propre, réduiront les infections contractées dans la communauté.

D'après le modèle du comité d'experts, une approche multidimensionnelle de la PCI qui réduirait le taux d'infection de 33 % permettrait de sauver de 120 000 à 200 000 vies et d'économiser de 117 à 177 milliards de dollars de PIB entre 2020 et 2050 si la résistance aux antibiotiques de première ligne demeurait constante à 26 % ou augmentait à 40 %, respectivement.

La gestion des antimicrobiens encourage l'utilisation judicieuse de ces médicaments et les meilleures initiatives comprennent la coordination des approches et des intervenants du secteur de la santé humaine et animale; cependant, on ne sait pas bien quelle serait la durée des effets de mesures telles que la modification des pratiques de prescription et la sensibilisation à la RAM.

La recherche et l'innovation sont fondamentales dans la lutte contre la RAM, que ce soit directement par l'élaboration de nouvelles thérapies contre les infections résistantes ou par l'aide à la surveillance, à la PCI et aux stratégies de gestion.

Les domaines de recherche et d'innovation les plus bénéfiques pourraient être, par exemple, la découverte d'antimicrobiens, de thérapies et de vaccins, les diagnostics rapides, le microbiome, les pratiques hospitalières, l'analyse des données, les technologies médicales, les nanotechnologies et l'agriculture cellulaire.

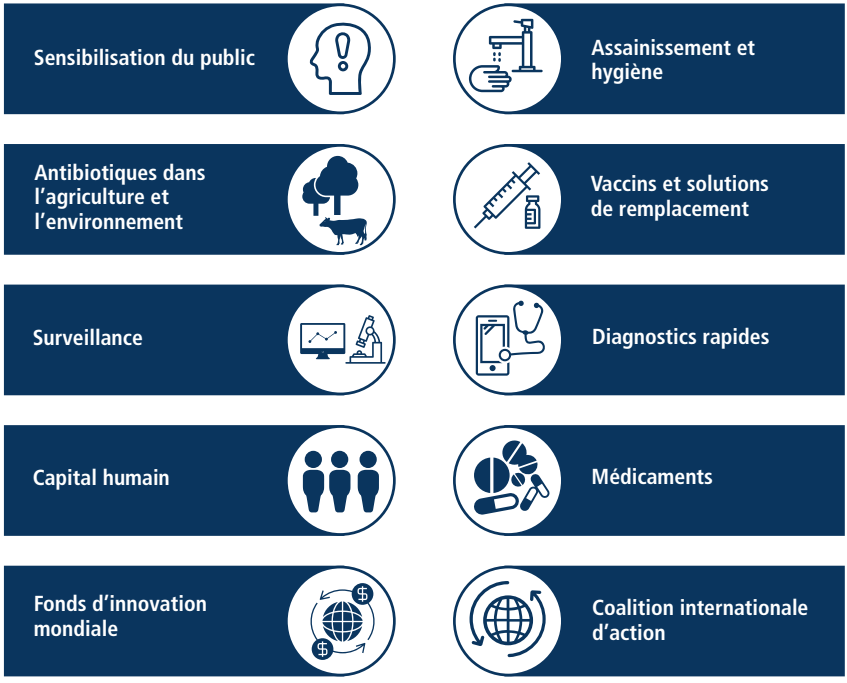
Au Canada, les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, ainsi que d'autres intervenants, disposent de programmes qui s'attaquent, d'une façon ou d'une autre, au problème de la RAM. Ces programmes portent sur la prévention des infections, la quantification de la résistance, la prévention et le contrôle de sa propagation et le soutien à la recherche et à l'innovation pour de nouvelles thérapies et une meilleure compréhension de l'évolution de la RAM. *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation : un cadre d'action pancanadien* (le Cadre pancanadien) (GC, 2017), un rapport du gouvernement fédéral, décrit comment les divers ordres du gouvernement, le secteur privé et la population en général doit collaborer pour lutter contre la RAM au Canada. Les acteurs en sont les officiels gouvernementaux, les fournisseurs de soins de santé, les chefs d'entreprise, les chercheurs et les membres de la population.

Le Cadre pancanadien établit quatre stratégies essentielles permettant de lutter contre la RAM : la surveillance, la PCI, la gestion et la recherche et innovation (GC, 2017). Ce chapitre examine ces quatre stratégies afin de définir des solutions susceptibles de réduire l'infection et de ralentir la croissance de la résistance. Pour un aperçu de la surveillance, de la gestion des stratégies de PCI canadiennes actuelles, le comité d'experts renvoie le lecteur aux rapports des groupes de travail sur chacun des quatre éléments d'atténuation utilisés pour guider le Cadre pancanadien (Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016; Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM, 2017; Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017; GT PCI, 2017). Le comité d'experts a suivi une approche innovante pour étudier comment ces quatre stratégies d'atténuation pourraient être utilisées pour combattre la RAM. Il a également analysé les conséquences potentielles des diverses stratégies d'atténuation en fonction des différents scénarios de son modèle. Il note que s'attaquer à la RAM demandera des mesures de coordination sur divers fronts au moyen de stratégies d'atténuation variées (figure 6.1).

6.1 SURVEILLANCE

La surveillance renforce les données probantes dont on dispose sur la RAM; elle permet aussi d'évaluer la propagation de la résistance et de déterminer les problèmes émergents et l'efficacité des diverses interventions (Queenan *et al.*, 2016; OMS, 2017e). Sans elle, les répercussions des stratégies locales, nationales et mondiales ne pourraient pas être mesurées. La surveillance de la RAM *et* de l'UAM est donc nécessaire pour guider les activités de gestion cherchant à réduire l'utilisation non nécessaire et les interventions et décisions politiques visant à combattre la résistance (Groupe de travail FPT sur la résistance aux

antimicrobiens, 2016). Les ressources actuelles de surveillance provinciales ou territoriales et fédérales pourraient être combinées afin de constituer un système national cohésif et intégré (Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016). La surveillance peut également faciliter l'élaboration des lignes directrices concernant le traitement et les soins aux patients. Par exemple, le Programme de surveillance de la résistance aux antimicrobiens des gonocoques (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program) de l'OMS utilise les données de surveillance pour guider les pratiques et les directives canadiennes concernant le traitement gonococcique sont mises à jour en fonction de ces données (OMS, 2018b).



Adapté avec la permission d'O'Neill (2016a)

Figure 6.1

S'attaquer à la résistance aux antimicrobiens exige une action mondiale coordonnée sur de nombreux fronts

Les stratégies d'atténuation de la résistance aux antimicrobiens nécessiteront une action coordonnée sur de multiples fronts entre de nombreux intervenants à l'échelle locale, nationale et planétaire.

Au Canada, l'ASPC a mené des initiatives de surveillance de la RAM. Elle a aussi mis sur pied en 2015 le Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (SCSRA), le programme général de coordination des systèmes et programmes de surveillance de l'UAM et de la RAM (ASPC, 2015). Le SCSRA recueille des données sur l'UAM et la RAM à partir des programmes suivants :

- Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (PICRA). Le PICRA surveille les tendances en matière d'UAM et de RAM pour certaines bactéries chez les humains, les animaux et dans la viande au détail au Canada. Les données recueillies sont analysées par médicament et par province ou territoire;
- Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN). Le PCSIN recueille des données de plus de 50 hôpitaux dans 10 provinces pour calculer les tendances en matière d'infections associées aux soins de santé dans les établissements de santé partout au Canada;
- Programmes de surveillance concernant des maladies particulières, comme le Programme de surveillance accrue de la résistance de la gonorrhée aux antimicrobiens et le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose.

(GC, 2016).

Il est possible d'améliorer la surveillance de l'UAM et la RAM en tirant parti des forces du système. Par exemple, fait remarquable, le PICRA suit une approche « Une seule santé » de la surveillance grâce à un système « qui répond aux besoins des intervenants tout en offrant une compréhension globale de la RAM au Canada » [traduction libre] (Deckert *et al.*, 2015).

Les systèmes provinciaux et territoriaux collaborent avec les systèmes fédéraux, par exemple en fournissant les dernières données sur l'UAM et la RAM au SCSRA et au PICRA (ASPC, 2014b). Cependant, toutes les provinces et tous les territoires ne participent pas de manière égale et il existe des disparités régionales dans la déclaration des données. De plus, certaines régions au Canada n'exercent pas du tout de surveillance. Les faiblesses de la surveillance canadienne actuelle sont notamment les suivantes :

- Paucité des données sur la RAM axées sur les pathogènes prioritaires, en particulier en ce qui concerne les animaux (domestiques et sauvages);
- Manque de données sur l'UAM, particulièrement dans les communautés rurales, nordiques et des Premières Nations, autant en provenance des établissements de santé que des milieux communautaires et pour les ordonnances de vétérinaire;
- Insuffisance des données nationales sur la RAM pour les animaux (à l'exception des données recueillies par le PICRA) et l'environnement.

(CCRA, 2009; Grant *et al.*, 2014; Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016)

6.1.1 L'approche « Une seule santé » de la surveillance de la RAM

L'approche « Une seule santé » de la surveillance fait appel aux données sur l'UAM et la RAM concernant les humains, les animaux et l'environnement. Elle aide à combattre la RAM parce qu'elle nécessite d'aborder un problème complexe par l'entremise d'une vaste démarche fondée sur les systèmes (Zinsstag *et al.*, 2011). Queenan *et al.* (2016) proposent un cadre pour un système de surveillance de la RAM « Une seule santé », dont le principal volet est l'intégration des données de surveillance de l'UAM et de la RAM relatives aux humains, aux animaux, aux aliments et à l'environnement.

L'analyse intégrée nécessite que les données provenant de divers secteurs soient recueillies de façons semblables, avec l'assistance d'un programme centralisé dirigé par des experts possédant des connaissances intersectorielles (Queenan *et al.*, 2016). Un système de surveillance canadien « Une seule santé » nécessitera également une direction et un financement centralisés. Les entraves à la réalisation de ce type de surveillance centralisée et intégrée sont généralement le fait que les établissements fonctionnent en vase clos, la variation des définitions et des données recueillies, les coûts et la complexité, ainsi que la complexité de la réparation des compétences. Une coopération et une intégration accrues faciliteraient l'analyse et l'interprétation des résultats et de l'évolution des recommandations conjointes si celles-ci étaient nécessaires (Queenan *et al.*, 2016).

6.1.2 Surveillance internationale de l'UAM et de la RAM

Les programmes de surveillance internationale ont permis de régler une partie des lacunes et des entraves cernées par les rapports précédents. À l'échelle mondiale, l'OMS assume un rôle de leadership dans la normalisation de la surveillance de la RAM par le biais de programmes, tels que le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) et le Groupe consultatif pour la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens (AGISAR) (Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016). Le GLASS favorise un système de surveillance mondiale normalisée de la RAM et l'AGISAR appuie les efforts de l'OMS pour réduire les répercussions sur la santé publique de la RAM liée à l'UAM dans les produits animaux (Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016).

Une évaluation des initiatives de surveillance de la RAM effectuée en 2004 a comparé les principaux programmes canadiens à certains programmes d'autres pays (Grant *et al.*, 2014). Les programmes étaient évalués sur des critères tels que la qualité des données, la sensibilité de la détection des tendances, les échantillons d'organismes, la stabilité et la rapidité des déclarations et la disponibilité des données. L'étude a révélé que pour tous les programmes canadiens d'UAM et de

RAM, la portée était limitée soit par la population de patients à partir de laquelle les organismes de résistance étaient recueillis soit par les pathogènes surveillés. Au Canada, la surveillance concerne principalement un nombre restreint de patients hospitalisés et d'organismes résistants aux antimicrobiens soumis à un suivi de santé publique ou se concentre sur *Salmonella* dans la production d'animaux destinés à l'alimentation (Grant *et al.*, 2014). Ces constatations sont semblables à celles des évaluations effectuées précédemment (CCRA, 2009).

L'évaluation a aussi relevé que les meilleurs programmes de surveillance de santé publique étrangers incluent une supervision intégrée de la surveillance nationale et régionale dans les domaines de la médecine vétérinaire, des animaux destinés à l'alimentation et de la médecine humaine (Grant *et al.*, 2014) — essentielle à une approche « Une seule santé » de la surveillance. En particulier, le programme danois DANMAP, le programme néerlandais NethMap et le réseau européen EARS-Net se sont avérés des programmes exemplaires (Grant *et al.*, 2014; Queenan *et al.*, 2016). DANMAP et NethMapla sont les plus efficaces en matière de surveillance de la RAM communautaire, alors qu'EARS-Net porte sur moins de pathogènes, mais se démarque par sa coordination entre les pays et les données à jour, accessibles et utiles qu'il fournit (Grant *et al.*, 2014). Des éléments de ces programmes pourraient être utilisés pour améliorer la surveillance canadienne : DANMAP et NethMap constituent des exemples de la façon de contrôler l'ensemble de la chaîne alimentaire, alors qu'EARS-Net est un modèle pour la manière d'incorporer des données sous différentes formes provenant de plusieurs États. Le comité d'experts a également relevé des programmes aux États-Unis dont les éléments pourraient guider les futures initiatives de surveillance canadiennes : l'Antimicrobial Resistance Monitoring and Research (Lesho *et al.*, 2014) et l'Active Bacterial Core Surveillance System (CDC, 2018).

En ce qui concerne la surveillance de l'UAM dans le secteur vétérinaire, DANMAP et NethMap emploient des systèmes d'étalonnage qui pourraient être émulés (Mills *et al.*, 2018), car ils se révèlent extrêmement efficaces pour réduire l'utilisation sur les animaux destinés à l'alimentation dans ces pays (Speksnijder *et al.*, 2015). L'étalonnage — c'est-à-dire l'évaluation de l'UAM par un secteur d'activité, une entreprise, un vétérinaire ou autre à l'aide de directives communes — ne doit pas être punitif, mais plutôt informer le secteur et lui fournir un outil normalisé de mesure. Dans le futur, une stratégie de surveillance possible pourrait consister à demander aux organismes de réglementation de surveiller et d'évaluer l'UAM par les vétérinaires et les exploitants par rapport à des références convenues (Prescott, 2017). Au Canada, le Programme de reconnaissance de la salubrité des aliments assure la reconnaissance gouvernementale des systèmes de sécurité alimentaire à la

ferme et en aval de la ferme élaborés et mis en œuvre par les organisations sectorielles nationales (ACIA, 2018). L'inclusion de l'étalonnage de l'UAM dans les critères de reconnaissance de ce type de programme serait possible et relativement économique.

6.2 PRÉVENTION ET CONTRÔLE DES INFECTIONS (PCI)

La PCI est utile pour tous les types d'infections et joue un rôle important dans la limitation de la contraction et de la transmission des organismes résistants aux antibiotiques (Kiernan, 2017; Price *et al.*, 2017). Les programmes de PCI ont été introduits dans les établissements de santé dans les années 1950 pour répondre aux épidémies de *Staphylococcus aureus*, qui entraînaient une forte mortalité (Scheckler *et al.*, 1998; Forder, 2007). De décennie en décennie, ils sont devenus des programmes complets fondés sur les données probantes et font désormais partie intégrante de soins de santé sécuritaires (Scheckler *et al.*, 1998; Price *et al.*, 2017). Dans les établissements de santé, ils portent sur l'hygiène des mains appropriée, le nettoyage des installations, la construction des installations, la santé au travail et les bonnes pratiques en matière de gestion des procédures et des dispositifs invasifs. Ces pratiques sont à présent considérées comme des activités de routine (ASPC, 2016b). Les infections suspectées ou confirmées causées par certains pathogènes et qui augmentent les risques d'infection grave nécessitent des précautions supplémentaires. Il peut s'agir du port d'une blouse et de gants avant d'entrer en contact avec un patient, de mesures techniques exigeant un traitement de l'air particulier contre les pathogènes aériens ou de la mise en place de protections accrues pour les employés (ASPC, 2016b).

Les programmes de PCI ont été étendus pour inclure les établissements de soins de longue durée, les cliniques de soins externes et les soins à domicile. Les mesures communautaires, comme l'immunisation, l'hygiène communautaire et un suivi adéquat des personnes qui sont entrées en contact avec des pathogènes infectieux, sont aussi des mesures de PCI importantes. Par exemple, la vaccination contre la grippe peut empêcher l'utilisation superflue d'antimicrobiens pour traiter les infections virales. Dans certains cas, les recommandations de PCI ont visé des organismes particuliers, comme SARM d'origine communautaire (Henderson et Nimmo, 2017).

La santé et le bien-être des animaux dépendent de l'efficacité, de la disponibilité et de l'utilisation appropriée des antimicrobiens (OIE, 2016), mais également de la PCI, et notamment des pratiques de PCI de routine citées ci-dessus, comme le lavage des mains et la gestion des déchets. Dans l'ensemble du secteur agricole, ces pratiques sont importantes pour la biosécurité (Higgins *et al.*, 2016), la sécurité alimentaire et le maintien des exportations d'animaux

destinés à l'alimentation (Ministère de l'Environnement et de l'Alimentation du Danemark, s.d.). L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) a encouragé la mise en place de normes internationales concernant l'UAM sur les animaux et dans la production de produits alimentaires et la circulation de ces produits à travers le monde (OIE, 2016). L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) reconnaît également l'importance de la prévention; elle travaille à la promotion d'une hygiène et d'une biosécurité accrues, par le biais de campagnes mondiales et locales « afin de prévenir les épidémies dans les systèmes de santé des troupeaux » [traduction libre] portant notamment sur l'amélioration de l'alimentation et de la vaccination (FAO, 2018).

Les mesures de PCI limitent l'émergence et la diffusion des organismes résistants aux antimicrobiens de plusieurs façons :

- En réduisant la charge globale d'infection dans les soins de santé, la communauté et l'élevage animalier, limitant ainsi la nécessité générale d'antimicrobiens (Swaminathan *et al.*, 2017; FAO, 2018);
- En prévenant la transmission d'organismes résistants de personnes ou d'animaux colonisés ou infectés à d'autres personnes dans les établissements de santé ou dans la communauté (Swaminathan *et al.*, 2017; FAO, 2018);
- En contrôlant les épidémies attribuées à des organismes résistants aux antimicrobiens dans les établissements de santé. Cela peut inclure de prendre des précautions supplémentaires en matière de gestion de certains organismes résistants, tels que SARM ou les organismes producteurs de carbapénémase (Price *et al.*, 2017).

6.2.1 L'approche « Une seule santé » de la PCI

Du point de vue du concept « Une seule santé », les secteurs liés aux humains, aux animaux et aux végétaux ont tous une responsabilité et un rôle à jouer dans la prévention et la réduction de la pression sélective due à l'UAM sur les humains et sur animaux. Une façon de réduire l'UAM dans chaque secteur est de prévenir et de contrôler les infections. Comme il est noté plus haut, non seulement les mesures de PCI sont importantes dans les établissements de soins humains, mais l'OMS, l'OIE et la FAO ont déclaré que « grâce à la mise en application rigoureuse de bonnes pratiques agricoles, notamment en matière d'élevage et vétérinaire, il est possible de réduire le besoin d'antimicrobiens » [traduction libre] (FAO *et al.*, 2004). Les mesures de biosécurité, qui aident à prévenir et à contrôler les infections, font probablement partie de ces bonnes pratiques en matière de méthodes d'élevage et vétérinaires cherchant à réduire l'UAM. L'OMS a établi des principes pour endiguer la RAM chez les animaux destinés à l'alimentation, avec l'aide de la FAO et de l'OIE (FAO *et al.*, 2004).

6.2.2 Le Cadre pancanadien et le groupe de travail sur la PCI relatif à la RAM

Le Groupe de travail sur la prévention et le contrôle des infections de l'ASPC a produit un rapport guidant le Cadre pancanadien (GT PCI, 2017). Il a cerné les problèmes compromettant la pratique optimale de la PCI au Canada et qui pourraient limiter l'efficacité des programmes de lutte contre la RAM, c'est-à-dire :

- Variabilité dans l'accessibilité, les compétences et la pratique des programmes de PCI :
  - Certaines communautés rurales et éloignées, dans lesquelles l'accès à l'eau propre et l'assainissement sont limités, se heurtent à des défis particuliers dans la mise en œuvre des stratégies de PCI;
  - Certaines directives de PCI ne sont pas adaptées à la pratique dans les établissements non traditionnels, comme les établissements de soins de longue durée et les cliniques de soins externes;
- Limites dans la cohérence des données recueillies et dans la rapidité de leur recueil; les données probantes ne sont donc pas utilisées de façon optimale pour promouvoir l'action;
- Application non uniforme des pratiques de PCI essentielles (p. ex. hygiène des mains et précautions supplémentaires) d'une province ou d'un territoire à l'autre et d'un établissement à l'autre;
- Surveillance inadéquate de la conformité aux normes et pratiques de PCI;
- Limites des ressources de PCI dans certains établissements;
- Formation à la PCI inadéquate et non uniforme des travailleurs de la santé, ce qui nuit à leur capacité à assurer une pratique optimale;
- Manque de coordination et de coopération entre les intervenants de PCI pertinents;
- Absence de recherche sur les stratégies de PCI les plus efficaces en milieu communautaire.

(GT PCI, 2017)

Dans le domaine canadien des animaux destinés à l'alimentation, des mesures de biosécurité ont été mises en place pour divers types de bétail, mais on manque d'outils pratiques (p. ex. modèles et listes de vérification) et l'échange des bonnes pratiques entre les vétérinaires et les agriculteurs est insuffisant (GT PCI, 2017). Il existe également peu d'incitations économiques à la mise en œuvre de systèmes de certification de la sécurité alimentaire à la ferme. Une de

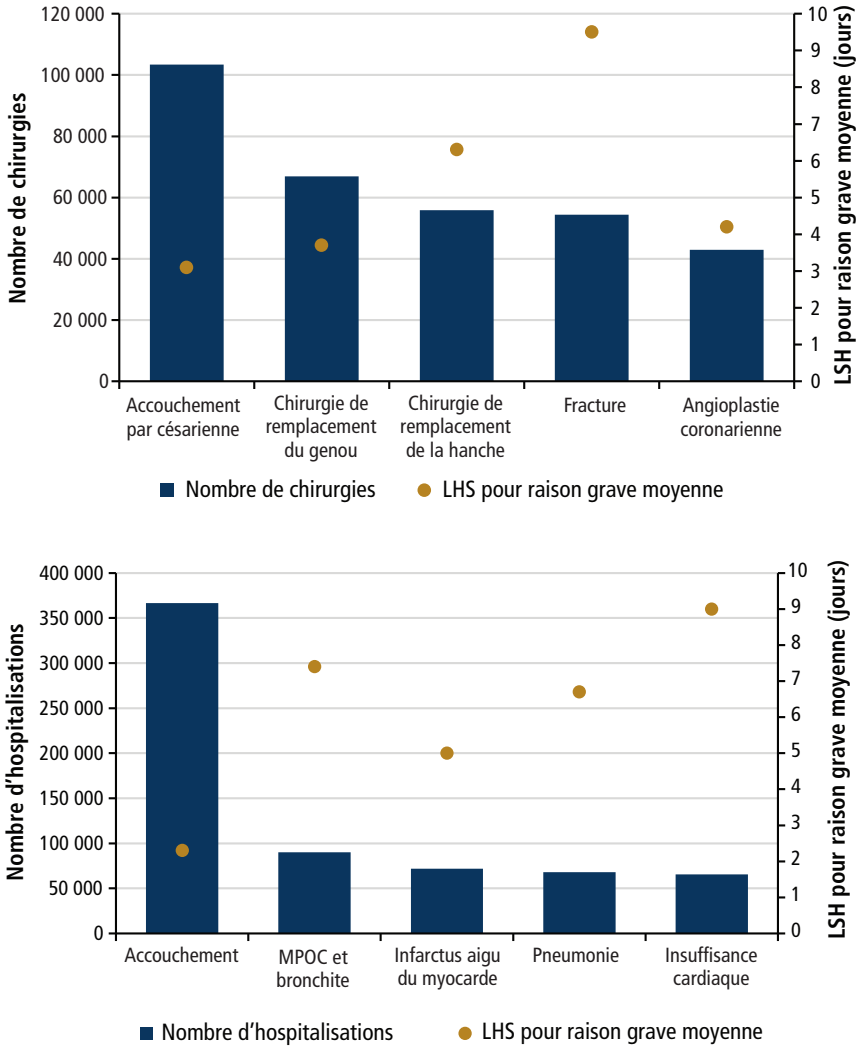
ces incitations serait d'exiger la mise en place de programmes de PCI comme préalable à l'accès aux antimicrobiens par le vétérinaire de l'exploitation. Les systèmes de production et de commercialisation actuels, tels que les marchés aux enchères, les pâturages collectifs et les parcs de groupage, peuvent permettre aux pathogènes de se répandre parmi de nombreux animaux à partir de diverses sources, créant ainsi un risque de propagation d'infection (GT PCI, 2017). La réduction de l'UAM dans l'agriculture animale crée de grandes possibilités d'améliorer la PCI (c.-à-d. la biosécurité) par le biais, par exemple, de l'intensification de la vaccination et de meilleures normes d'hygiène.

L'approche « Une seule santé » exige qu'à l'avenir, les secteurs liés aux humains, aux animaux et aux végétaux contribuent tous aux efforts de prévention et de contrôle des infections, réduisant ainsi la nécessité de l'UAM; même si la coordination des actions et le partage des connaissances entre eux peuvent comporter des défis. De plus, sans mesures incitatives économiques claires dans tous les secteurs, les pratiques de PCI ne seront pas mises en œuvre de la même manière, ou pas du tout, partout au Canada.

6.2.3 Réduction des incidences de la RAM grâce à une meilleure PCI dans les hôpitaux et dans les communautés

Hôpitaux

On estime qu'environ 1 adulte sur 10 contracte une infection à l'hôpital (Gravel *et al.*, 2007a; Gravel *et al.*, 2007b). Bien qu'il n'existe pas de données de suivi du nombre exact d'infections résistantes dans tous les hôpitaux, le comité d'experts estime que 80 000 de ces infections ont été contractées dans les hôpitaux en 2018 et qu'elles ont coûté au système de santé canadien aux alentours de 1,4 milliard de dollars. Comme il est noté à la section 5.1.2, les patients dont le système immunitaire est affaibli ou qui souffrent d'une maladie chronique sont particulièrement sensibles aux infections résistantes; cependant, avec l'augmentation du taux de résistance, il est probable que les infections résistantes deviennent de plus en plus courantes chez *tous* les patients admis dans les hôpitaux. La RAM touchera de façon disproportionnée les femmes qui accouchent ainsi que les enfants, les personnes âgées et autres personnes fréquemment admises à l'hôpital (figure 6.2).



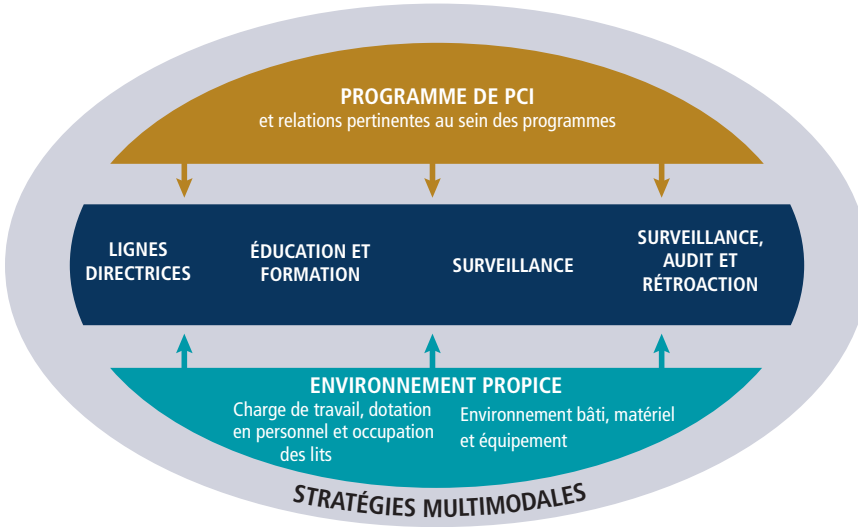
Source des données : ICIS, 2018a

Figure 6.2

Cinq principales causes d'hospitalisation et de chirurgie, 2017

La figure indique les cinq principales causes de chirurgie avec hospitalisation (en haut) et d'hospitalisation (en bas) au Canada en 2007. Elle représente également la longueur de séjour (LSH) moyenne associée aux chirurgies (en haut) et aux hospitalisations (en bas).

Une des principales priorités en matière de sécurité des patients dans les soins de santé au Canada est la réduction du taux d'IASS (ICIS, 2008). En 2018, le secteur public a dépensé environ 72 milliards de dollars dans les hôpitaux, soit la plus grosse partie des frais relatifs aux soins de santé (ICIS, 2018b). Comme démontré au chapitre 3, les IASS résistantes entraînent des coûts supplémentaires pour les hôpitaux par rapport aux autres IASS. Si la résistance aux antimicrobiens de première ligne continue à augmenter, cela pourrait menacer la pérennité financière des hôpitaux; la réduction des IASS est donc une priorité croissante. Diverses politiques et pratiques de PCI peuvent aider à fournir de meilleurs soins aux patients et à limiter le nombre d'infections ainsi qu'à réduire les coûts (OCDE, 2018a). Après l'examen des éléments essentiels de l'OMS relatifs à la PCI (figure 6.3), le rapport se penche brièvement sur les programmes, directives et formations hospitaliers en matière de PCI, sur la surveillance et sur les activités de soins aux patients et les taux d'occupation des lits (OMS, 2018a).



Adapté avec la permission de l'OMS (2018a)

Figure 6.3

Principaux éléments de prévention et de contrôle des infections dans les hôpitaux de l'OMS

La figure représente les relations entre les huit éléments du modèle de prévention et de contrôle des infections (PCI) de l'OMS.

Programmes, directives et formations hospitaliers relatifs à la PCI

La PCI joue un rôle essentiel dans la sécurité des patients, la réduction des risques et la baisse significative des taux d'infection, potentiellement de plus de 30 % (ASPC, 2010). Comme le souligne l'OMS (2018a), « l'élaboration et la maintenance d'un programme de PCI sont fondamentales pour la mise en œuvre des autres éléments essentiels [puisqu'elles] font en sorte que le leadership dans les établissements et l'expertise technique adéquate sont en place » [traduction libre]. Cela requiert des directives de réduction des infections et de la RAM fondées sur les données probantes[19], des équipes de PCI spécialisées et qualifiées, des objectifs clairement définis basés sur l'épidémiologie locale et sur l'évaluation des risques et des indicateurs et cibles mesurables (OMS, 2018a).

L'Institut canadien d'information sur la santé (2008) fait remarquer que « [l]e programme de contrôle des infections dans un hôpital doit absolument faire appel à un professionnel en prévention des infections et à un médecin ayant reçu une formation en contrôle des infections. Les professionnels en prévention des infections sont habituellement des fournisseurs de soins de santé possédant une expertise et une formation dans le domaine de la prévention et du contrôle des infections. Ils travaillent de concert avec tous les membres de l'organisation dans le but de prévenir les infections [...] en sensibilisant le personnel, en planifiant et en mettant en œuvre des pratiques de contrôle des infections et en évaluant les pratiques actuelles relatives aux soins » (ICIS, 2008). De nombreux établissements de santé canadiens disposent d'un programme de PCI, mais les précédents groupes d'experts ont constaté que ces pratiques devaient bénéficier de ressources complètes (Buick *et al.*, 2015; GT PCI, 2017). La nécessité de ressources adéquates pour mettre en œuvre des programmes de PCI efficaces a été relevée au sein des hôpitaux (Zoutman *et al.*, 2003; Zoutman et Ford, 2008) et d'autres établissements de santé, comme les établissements de soins de longue durée (Zoutman *et al.*, 2008). Le comité d'experts appuie ces constatations et croit que les programmes de PCI doivent être améliorés et disposer des ressources adéquates pour être entièrement efficaces.

19 L'OMS (2018) recense les précautions standard suivantes : hygiène des mains; précautions en fonction de la transmission; prévention des ICO; prévention des infections sanguines dues aux cathéters vasculaires; prévention de la pneumonie contractée à l'hôpital; prévention des IVU dues aux cathéters; prévention de la transmission des organismes multirésistants; désinfection et stérilisation; protection et sécurité des travailleurs de la santé; sécurité des injections; gestion des déchets; gestion des antibiotiques; et préparation aux épidémies et gestion.

Surveillance

L'OMS (2018a) fait remarquer que la surveillance hospitalière « devait permettre de déterminer les IASS les plus fréquentes et de détecter les épidémies d'IASS et porter également sur la RAM » [traduction libre]. La surveillance et la production de rapports sur les IASS, en coordination avec les activités de prévention, peuvent réduire le taux de ces infections (ICIS, 2008). L'étendue de la surveillance dans les hôpitaux varie; elle peut s'effectuer à l'échelle de l'établissement ou cibler certains services (comme les soins intensifs) ou des infections prioritaires. Dans une enquête réalisée en 2008 auprès des hôpitaux de l'Ontario, « la surveillance à l'échelle de l'hôpital était la stratégie la plus fréquente (74 %). Toutefois, un quart des hôpitaux (26 %) ont déclaré que la surveillance ciblée était la méthode la plus fréquente » (ICIS, 2008). La stratégie dépendait du type d'hôpital : « la plupart des petits hôpitaux (84 %) et des hôpitaux communautaires (78 %) disaient utiliser le plus souvent la surveillance à l'échelle de l'hôpital, alors que les hôpitaux d'enseignement ont fait état d'une répartition égale de la surveillance à l'échelle de l'hôpital (47 %) et de la surveillance ciblée (53 %) » (ICIS, 2008).

Le faible taux d'infection à SARM dans les hôpitaux néerlandais (environ 1 %) est attribué à leur stratégie de recherche et destruction (SCFP, 2009; Souverein *et al.*, 2016). L'approche de *recherche et destruction*, décrite par SCFP (2009), consiste à « dépister, regrouper les malades en isolement, décoloniser les patients infectés à SARM, éduquer les travailleurs de la santé et désinfecter quotidiennement les chambres et les milieux de soins » [traduction libre]; elle est expliquée plus en détail dans Vos (2007). La main-d'œuvre nécessaire rend cette méthode coûteuse (SCFP, 2009); cependant, une analyse effectuée par Souverein *et al.* (2016) prouve que ses coûts sont moindres que ceux engendrés par le traitement des infections à SARM. Il n'est cependant pas certain que cette approche pourrait être utilisée dans le contexte canadien. La surveillance des changements dans la RAM au sein des établissements hospitaliers après la mise en place d'une politique de PCI permet d'évaluer les incidences et peut faire en sorte que ces politiques réduisent les taux d'infection, tout en améliorant la transparence et la reddition de comptes (SCFP, 2009).

Activités de soins aux patients et occupation des lits

Selon l'OMS (2018a), les activités de soins aux patients « devraient s'effectuer dans un environnement propre ou hygiénique, qui facilite les pratiques de prévention et de contrôle des IASS et de la RAM » [traduction libre]. En réalité, cela fait plus de 150 ans qu'on a admis qu'un lavage adéquat des mains est une opération essentielle pour prévenir la propagation des infections (ICIS, 2008; Pittet *et al.*, 2009; OMS, 2009). Si de nouvelles inquiétudes concernant la PCI ont émergé, un lavage des mains approprié — qui comprend le lavage antiseptique,

le brossage antiseptique et l'antisepsie des mains — est « considéré comme la plus importante mesure de prévention de la transmission des infections nosocomiales » (ICIS, 2008). On a relevé que dans certains cas, les taux d'IASS baissaient d'environ 15 à 50 % quand le personnel hospitalier adhérait aux directives de lavage des mains et autres programmes de contrôle des infections (Luangasanatip *et al.*, 2015). L'Australie a lancé un programme national de lavage des mains (le National Hand Hygiene Initiative) et les données montrent une association entre une plus grande conformité aux pratiques de lavage des mains et la baisse de l'incidence de la bactériémie de *S. aureus* dans les grands hôpitaux du pays (Grayson *et al.*, 2018). L'OCDE (2018a) a récemment classé l'hygiène des mains comme la meilleure et la plus économique méthode de réduction des infections : elle estime qu'une conformité de 70 % dans les établissements de soins coûte entre 0,90 et 2,50 dollars US par personne et réduit les IASS.

Comme les directives et pratiques d'hygiène des mains sont déjà en vigueur dans les hôpitaux canadiens (ASPC, 2012; PCI, 2017), le potentiel de réduction des IASS par l'amélioration des pratiques y est quelque peu limité. En Ontario, où les hôpitaux doivent publiquement déclarer la fréquence à laquelle leur personnel se lave les mains, le taux de conformité moyen est d'environ 88 %, bien que les écarts entre les établissements soient grands (entre 32 et 100 %) (QSSO, 2019). De même, Bernard *et al.* (2018) ont constaté une conformité en matière de lavage des mains de 53 à 77 % dans deux centres de soins au Québec. Le Comité consultatif provincial des maladies infectieuses (CCPMI) – Prévention et contrôle des infections affirme : « Un programme multidisciplinaire et multidimensionnel d'hygiène des mains doit être mis en place dans tous les lieux de soins de santé » (CCPMI, 2014). Cela signifie qu'une hygiène des mains efficace exige une approche collaborative, qui fait appel à tous — médecins, infirmières, préposés, agents de nettoyage, visiteurs et même patients — et qui est appuyée par la direction administrative et par des mesures incitatives. La conformité en matière de lavage des mains peut être améliorée par l'éducation à la santé, la formation en cours d'emploi, la surveillance des employés et les encouragements comportementaux (Blackwell *et al.*, 2018).

Les experts en PCI ont également mis sur pied des protocoles de nettoyage adéquat pour milieux hospitaliers (GT PCI, 2017). Sans un nettoyage complet, certaines procédures peuvent propager les bactéries. Sans une désinfection adéquate, certaines procédures de nettoyage à base de détergents pourraient amplifier la contamination du milieu (ASPC, 2010; Han, 2015). Par exemple, le CCPMI en Ontario recommande que lorsqu'un patient est atteint ou est soupçonné d'être atteint de *C. difficile*, l'hôpital nettoie « toutes les surfaces horizontales de la chambre du patient et tous les éléments à portée du patient

deux fois par jour avec un désinfectant hospitalier. Une attention particulière devrait être accordée au nettoyage des articles propres au patient et des surfaces fréquemment touchées, comme les barrières de lit, le téléphone, la sonnette d'appel, les interrupteurs, les poignées de porte, les robinets, les chaises hygiéniques et les toilettes » [traduction libre] (CCPMI, 2004). Comme pour le lavage des mains, des directives et des pratiques de nettoyage claires sont déjà en place dans les établissements de santé canadiens (p. ex. CCPMI, 2004; CHICA, 2012). La conformité en matière de nettoyage peut toutefois être améliorée par la formation en cours d'emploi et la surveillance des employés, en plus de l'adoption de protocoles de nettoyage fondés sur les données probantes (GT PCI, 2017).

Dans les hôpitaux et dans les établissements de soins de longue durée, les infirmières jouent un rôle crucial dans les soins dispensés aux patients par l'évaluation et le diagnostic des infections, l'administration des antimicrobiens et le suivi des résultats (AIIC, 2017). Il existe une forte relation entre les taux d'infection et le nombre d'infirmières au sein du personnel. Dans une analyse des données administratives de 799 hôpitaux des États-Unis répartis dans 11 États au moyen de plusieurs modèles de régression, Needleman *et al.* (2002) ont relevé que les taux d'IVU et de pneumonie étaient de 9 % et de 6 % plus bas, respectivement, dans les hôpitaux comptant une forte proportion d'infirmières. De nombreuses autres études montrent une corrélation entre les effectifs insuffisants et excédentaires et le déséquilibre entre les compétences infirmières et les besoins des patients, d'une part, et l'accroissement des taux d'infection, d'autre part (Shang *et al.*, 2015). ASPC (2010) affirme : « Les organismes de soins de santé doivent se doter d'un personnel infirmier suffisant et qualifié pour prendre des mesures de prévention au moment de soigner les patients ». Toutefois, depuis 2008, la croissance de l'offre d'infirmières a baissé à moins de 1 % par an, alors que les dépenses en soins de santé ont augmenté d'environ 4 % (CBOC, 2017; ICIS, 2018b). Cette baisse, associée à la hausse des taux de résistance, peut être problématique dans les établissements de santé canadiens du futur.

Les forts taux de roulement des patients et d'occupation des lits contribuent à la dégradation des pratiques de PCI (SCFP, 2009). Par exemple, « [l]a surpopulation et le roulement rapide chez les patients nuisent gravement aux procédures de contrôle des infections et sont une cause majeure d'éclosion des infections » (SCFP, 2009). Comme l'explique SCFP (2009), « [l]es politiques en vigueur, qui favorisent un plus grand roulement des patients, ont eu comme résultat que plusieurs hôpitaux fonctionnent à pleine capacité ou presque », comme le prouve une étude de Clemens *et al.* (2008). Cette situation est particulièrement problématique dans les services d'urgence des hôpitaux

canadiens (Drummond, 2002; Affleck *et al.*, 2013) et elle est associée à des effets néfastes pour les patients et à de moins bons niveaux de service (Affleck *et al.*, 2013). Le facteur contribuant le plus significativement à la surpopulation des urgences est le manque de lits pour les patients hospitalisés dans les autres services de l'hôpital (Affleck *et al.*, 2013). Dans les établissements hospitaliers de soins de courte durée canadiens, le dépassement de capacité est de plus en plus la norme. Un sondage réalisé auprès de 235 professionnels de la PCI travaillant dans de tels établissements a montré qu'un quart des établissements (26 %) devaient continuellement (c.-à-d. tous les un à sept jours) appliquer des protocoles de dépassement de capacité ou de pleine capacité (Ocampo *et al.*, 2017). Le Canada possède moins de lits de soins de courte durée par personne que la moyenne de l'OCDE et le troisième taux d'occupation, avec 92 % (la moyenne de l'OCDE en 2005 était de 75 %) (SCFP, 2009; OCDE, 2017). Par contraste, les Pays-Bas affichaient le taux d'occupation des lits le plus faible en 2005, avec 64 %, ainsi qu'un faible taux de SARM contracté à l'hôpital (SCFP, 2009). La réduction du nombre de lits d'hôpital continue à contribuer à la surpopulation — à l'échelle du pays, leur quantité a baissé de 3 pour 1 000 habitants en 2006 à 2,5 en 2017 (OCDE, 2018b).

Communautés

Bien que la majorité (70 %) des infections soient contractées en milieu communautaire, comme le souligne le rapport du Groupe de travail sur la PCI, on dispose de peu de données démontrant quelles interventions de PCI communautaires sont les plus efficaces (GT PCI, 2017). Le Groupe de travail sur la PCI souligne néanmoins cinq domaines d'intervention :

- Immunisation contre les maladies pouvant être prévenues par un vaccin (p. ex. *S. pneumoniae* ou *Bordetella pertussis*);
- Hygiène des mains et respiratoire efficaces dans les garderies et les écoles;
- Pratiques sécuritaires de manipulation des aliments et nettoyage approprié des installations dans les milieux communautaires et institutionnels;
- Eau propre, assainissement et logement adéquat dans les communautés rurales et éloignées;
- Recommandation de rester à la maison et ne pas se rendre au travail et éviter les milieux communautaires (p. ex. transports publics et événements sportifs ou musicaux) quand on est malade.

Le comité d'experts insiste sur le fait que l'adoption répandue de l'immunisation par la population canadienne peut être une intervention de PCI communautaire particulièrement efficace. Les vaccins peuvent réduire le nombre d'infections bactériennes nécessitant un traitement antimicrobien, mais ils peuvent

également prévenir les infections virales, telles que la grippe, pour lesquelles les antibiotiques sont incorrectement prescrits (Lipsitch et Siber, 2016; O'Neill, 2016b). L'immunisation peut donc réduire les infections et l'UAM, voire la RAM.

Simulation de l'amélioration de la PCI

Comme il est résumé ci-dessus, la PCI efficace est multidimensionnelle et exige l'adoption des meilleures pratiques et le respect des directives à l'hôpital comme en milieu communautaire. La réduction du taux d'infection nécessite l'adhésion des directions d'hôpital, des médecins, des infirmières, des pharmaciens, du personnel hospitalier et de la population en général. Le comité d'experts s'est servi de son modèle (section 4.1) pour simuler l'effet d'une approche multidimensionnelle de la PCI et a obtenu une baisse de la propagation de l'infection de 33 %. Selon les simulations, un tel programme permettrait de sauver de 120 000 à 200 000 vies et d'économiser de 117 à 177 milliards de dollars de PIB entre 2000 et 2050, si la résistance demeure constante ou atteint graduellement 40 %, respectivement (figure 6.4). Le faible coût de certaines interventions de PCI, comme l'hygiène des mains et la manipulation sécuritaire des aliments, les rendent particulièrement attrayantes d'un point de vue politique.

6.3 GESTION

La gestion des antimicrobiens (GAM) est une « démarche à l'échelle du système comprenant des interventions coordonnées visant à promouvoir, améliorer, surveiller et évaluer l'utilisation judicieuse des antimicrobiens afin de préserver leur efficacité future et de promouvoir et protéger la santé humaine et animale » [traduction libre] (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017). Les intervenants de la GAM sont quiconque prescrit, dispense, utilise, vend ou influence l'UAM destinée à la santé humaine ou animale (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017). Si les mesures de GAM ont connu du succès dans la sensibilisation à la RAM, la clé d'autres avancées sera la transition de la prise de conscience à la mobilisation. L'écart entre faire connaître la RAM et en faire prendre conscience, et changer le comportement de la population et des prescripteurs quant à l'utilisation des antimicrobiens, demeure un défi. Pour que les initiatives de GAM portent fruit à long terme, il sera nécessaire de mobiliser tous les intervenants — des fournisseurs de soins de santé et des vétérinaires à toute personne consommant des antimicrobiens — et l'effort devra être soutenu.

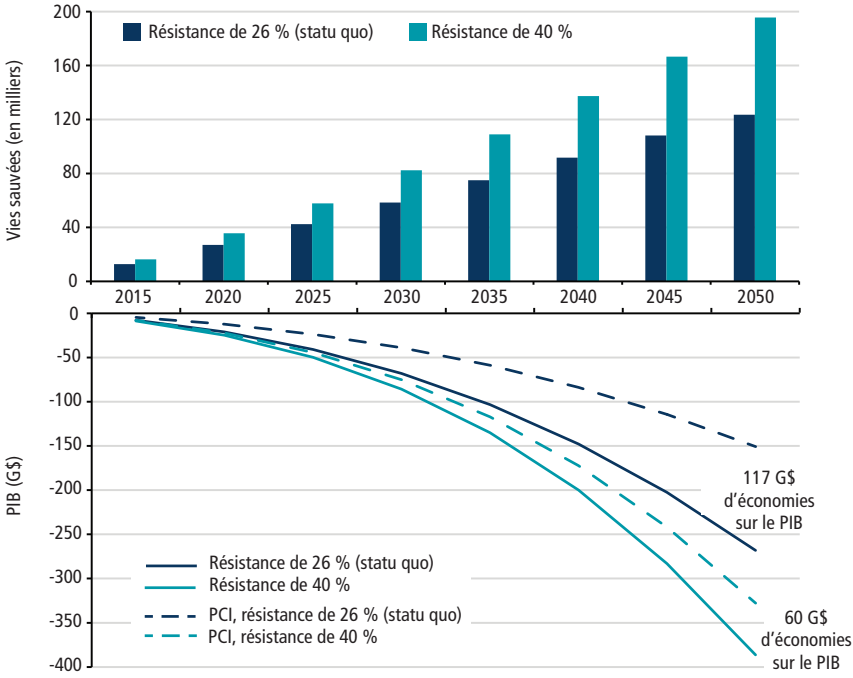


Figure 6.4

Effet d'un programme de PCI sur la mortalité et le PIB au Canada

La figure représente le nombre cumulé de vies sauvées grâce à l'introduction d'un programme de prévention et de contrôle des infections (PCI) coordonné à l'échelle du pays. D'ici à 2050, selon les simulations du modèle du comité d'experts, le programme de PCI aura permis de sauver entre 120 000 vies — si la résistance demeure à 26 % (barre bleu foncé) — et 200 000 vies si la résistance atteint 40 % (barre turquoise). Grâce à ces vies sauvées (et à la réduction de la morbidité connexe), il aura contribué à faire économiser entre 117 et 177 milliards de dollars de PIB canadien entre 2020 et 2050 si la résistance demeure constante à 26 % (statu quo, ligne bleu foncé) ou monte à 40 % (ligne turquoise), respectivement.

6.3.1 L'approche « Une seule santé » de la GAM

La GAM efficace doit inclure à la fois le secteur de la santé humaine et le secteur animalier et agricole; le comité d'experts pense donc que l'approche « Une seule santé » justifie. Point important, cette approche met l'accent sur le fait que les secteurs humain et animal doivent être harmonisés et doivent œuvrer vers les mêmes résultats, bien que cela ne signifie pas l'égalité des actions. Ce type de démarche a également été adopté par le rapport du Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, qui a guidé le Cadre pancanadien (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017). Un exemple de principe considérant la GAM du point de vue du concept « Une

seule santé » est les bonnes pratiques de gestion, qui suivent « une approche d'amélioration continue et dynamique pour lutter contre la résistance et assurer le futur de la thérapie antimicrobienne » [traduction libre] (Weese *et al.*, 2013) et permettent de multiples interventions ayant des effets cumulatifs (Prescott, 2014). Si les praticiens, qu'il s'agisse de médecins ou de vétérinaires, se trouvent en première ligne de la gestion, ce principe fait également appel à de nombreux autres éléments et acteurs et nécessite des moyens de mesurer les résultats de diverses initiatives de GAM (Weese *et al.*, 2013).

Le *Global Framework for Development & Stewardship to Combat Antimicrobial Resistance* suit également une approche « Une seule santé » et affirme que le GAM comprend des pratiques visant à promouvoir une UAM appropriée à la santé humaine, animale et végétale à différents niveaux de la société (c.-à-d. de l'échelle individuelle à l'échelle nationale, en passant par l'hôpital et la communauté) (OMS *et al.*, 2017). Ce cadre fait remarquer que les programmes de GAM dépendent de la capacité et de la situation des autorités réglementaires nationales et suggère que les programmes comprennent, par exemple, les éléments suivants :

- Réglementation de l'étiquetage, de l'établissement des prix et de la distribution des nouveaux antimicrobiens (niveau mondial);
- Réglementation, législation et directives de traitement national (niveau national);
- Optimisation de l'UAM pour les patients (niveau de l'hôpital)[20];
- Promotion de l'accès et d'une UAM appropriée dans les établissements de soins primaires et dans la santé animale par la conscientisation et des interventions ciblées destinées à la population et aux prescripteurs (niveau communautaire).

(OMS *et al.*, 2017)

6.3.2 Responsabilité en matière de GAM au Canada

Au Canada, la GAM en santé humaine porte généralement sur l'éducation des prescripteurs, la promotion de la santé ciblant les consommateurs des antimicrobiens et les programmes de supervision hospitalière, alors que dans le secteur de la santé animale, elle est axée sur la promotion des changements réglementaires et s'élargit pour inclure des campagnes visant les groupes sectoriels (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017). Jusqu'à aujourd'hui, il n'y a eu aucune initiative conjointe entre les secteurs. Divers intervenants détiennent des responsabilités en matière de promotion de la GAM et de nombreux intervenants ont proposé une ou plusieurs initiatives (Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017). Du

20 Le comité d'expert constate que les programmes de GAM des hôpitaux pourraient également s'appliquer aux établissements de soins de longue durée.

point de vue de la santé humaine, l'UAM, mesurée par le nombre d'ordonnances délivrées, demeure stable au Canada; elle pourrait donc présenter une occasion d'agir plus judicieusement dans ce domaine (ASPC, 2017a).

Agrément Canada est un élément clé de la gestion dans les établissements de santé au Canada (SoinsSantéCAN et CCNMI, 2016). Cet organisme fournit les exigences en matière de GAM aux organisations qui assurent la réadaptation, les soins contre le cancer et les soins de courte durée en hôpital ainsi que les soins continus, et offre des incitatifs à l'investissement dans la GAM (SoinsSantéCAN et CCNMI, 2016).

Une GAM efficace dépasse de loin l'hôpital et les autres établissements de soins; elle inclut des mesures communautaires et la pratique vétérinaire. Au sein de la communauté, la gestion est principalement assurée par des cliniciens indépendants, notamment des médecins, des dentistes et des infirmières (SoinsSantéCAN et CCNMI, 2016). Dans ces milieux, l'UAM est guidée par la demande des consommateurs et les tendances des prescripteurs (SoinsSantéCAN et CCNMI, 2016); elle est donc une cible principale des mesures de GAM. Certaines provinces aident les prescripteurs de leurs communautés en offrant des programmes soutenus d'éducation à l'intention des prescripteurs et de la population (Carson et Patrick, 2015). Ces programmes procurent des directives à jour et facilement accessibles sur le traitement approprié des infections et comprennent des efforts ciblés pour réduire la demande par la population de thérapies antimicrobiennes (Carson et Patrick, 2015).

La pratique vétérinaire au Canada comporte également d'importants composants de gestion. La supervision vétérinaire peut fournir conseils et orientation sur une UAM sur les animaux appropriée (ACMV, s.d.). Par exemple, le Collège vétérinaire de l'Ontario propose des directives concernant la gestion vétérinaire des antimicrobiens (CVO, 2017). Comme il est examiné à la section 2. 2, Santé Canada a instauré une augmentation de la supervision vétérinaire sur les AIM (GC, 2018). Il travaille avec d'importants intervenants, comme l'Agence canadienne d'inspection des aliments, l'Association canadienne des médecins vétérinaires, l'Association de nutrition animale du Canada, l'Institut canadien de la santé animale et des associations nationales d'agriculteurs (p. ex., la Canadian Cattlemen's Association, le Conseil canadien du porc, Les Producteurs de poulet du Canada, les Producteurs laitiers du Canada et Canada Équestre) (GC, 2018).

6.3.3 Exemples étrangers de GAM réussie

Un récent examen des interventions cherchant à améliorer les pratiques en matière d'ordonnances dans les établissements hospitaliers (n=221 études) a relevé de solides indices montrant que ces interventions sont efficaces et qu'elles peuvent faire en sorte que les patients reçoivent des traitements appropriés selon les politiques de prescription. Il a aussi noté des indices modérés selon lesquels les interventions réduisent la longueur des séjours hospitaliers sans accroître la mortalité des patients et que les techniques restrictives et habilitantes pouvaient constituer des interventions efficaces (Davey *et al.*, 2017).

Plusieurs revues systématiques ont tenté de définir les caractéristiques d'une initiative de GAM réussie en soins externes. Une d'entre-elles effectuée en 2005 a examiné l'efficacité des interventions professionnelles (p. ex. documents d'éducation imprimés à l'intention des médecins, visites de sensibilisation, changements au système financier et au système de santé et interventions centrées sur le patient) dans la réduction des ordonnances inutiles d'antimicrobiens pour des infections virales en soins externes (Arnold et Straus, 2005). S'appuyant sur 39 études, les auteurs ont constaté que l'efficacité des interventions en matière de prescription dépendait largement des comportements particuliers et des obstacles au changement dans une communauté donnée : « Les interventions multidimensionnelles combinant l'éducation des médecins, des patients et de la population à l'occasion de divers événements et selon divers formats étaient plus efficaces à réduire les ordonnances d'antimicrobiens pour les infections virales » [traduction libre] (Arnold et Straus, 2005). Une autre revue systématique s'est penchée sur diverses stratégies d'amélioration de la qualité mises en œuvre pour réduire les ordonnances en cas de maladie pour des patients en soins externes pour lesquels les antimicrobiens étaient inutiles (Ranji *et al.*, 2008). Sur les 30 essais inclus dans l'analyse quantitative des pratiques de prescription, la réduction médiane de la proportion de patients ayant reçu des antimicrobiens était de 9,7 %. Aucune stratégie n'était supérieure aux autres, mais les stratégies actives d'éducation des cliniciens étaient généralement plus efficaces que les stratégies passives (Ranji *et al.*, 2008).

Cibler les patients aussi bien que les cliniciens dans les initiatives de gestion est important, car les attentes des patients et leurs demandes d'antimicrobiens sont souvent avancées comme les principales raisons pour lesquelles les cliniciens prescrivent de manière inadéquate des antimicrobiens (Hamm *et al.*, 1996; Coenen *et al.*, 2006). Les interventions ont été utilisées pour cibler l'utilisation inutile d'antimicrobiens par la population. Un examen systématique des études

qualitatives et quantitatives (n=54) portant sur les croyances et les connaissances de la population concernant l'UAM et la RAM a révélé que la population comprenait mal les causes de la RAM, entretenait des conceptions erronées à leur sujet et ne croyait pas que l'utilisation des antimicrobiens contribuait à l'essor de la RAM (McCullough *et al.*, 2016). Par conséquent, sensibiliser la population et l'amener à une meilleure compréhension avant que les gens deviennent des patients pourrait être utile dans la lutte contre la RAM.

Une récente revue systématique a cherché à examiner un vaste éventail d'interventions à l'hôpital comme en milieu communautaire, et notamment des campagnes menées par la communauté, des essais cliniques randomisés et des études dans des pays à faibles à moyens revenus, pour déterminer quelles parties d'une intervention en font un succès (Cross *et al.*, 2017). Les auteurs ont découvert que les interventions de communication multidimensionnelles et ciblant à la fois le grand public et les cliniciens pouvaient réduire les ordonnances d'antibiotiques dans les pays à hauts revenus, mais qu'on ne savait pas bien si cette réduction se maintiendrait dans le temps, d'après 14 études et un nombre de participants estimés à 74 à 75 millions (Cross *et al.*, 2017). On pourrait conclure que les programmes soutenus seront plus efficaces que les campagnes ponctuelles comme approche tous niveaux. Pour ce qui est des hôpitaux, un examen systématique de 221 études a révélé que les interventions conçues pour améliorer les pratiques en matière d'ordonnances pour les patients hospitalisés pourraient mener à une augmentation de la conformité aux politiques hospitalières concernant les antimicrobiens et à une baisse de la longueur des traitements à ces mêmes antimicrobiens (Davey *et al.*, 2017).

Initiatives de GAM nationales fructueuses dans des pays à hauts revenus comparables

Huttner *et al.* (2010) ont passé en revue 22 campagnes publiques de gestion ciblant l'amélioration de l'UAM dans les soins externes menées entre 1990 et 2007 dans des pays à hauts revenus, à l'échelle nationale ou régionale. Les campagnes s'étendaient de simples campagnes Internet à faible coût à des initiatives médiatiques de masse, plus coûteuses. Les campagnes évaluées avaient pour but de réduire l'UAM (tableau 6.1), les initiatives multidimensionnelles répétées sur plusieurs jours s'avérant les plus efficaces (Huttner *et al.*, 2010).

Tableau 6.1

Interventions nationales de gestion des antimicrobiens et résultats

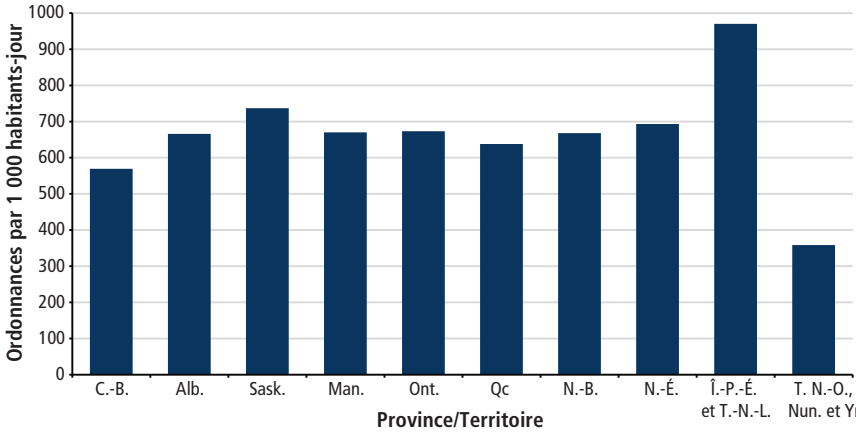
Pays	Intervention	Résultats	Source
Australie	Restriction de l'utilisation de la fluoroquinolone.	Faible utilisation de la fluoroquinolone et faible proportion d'*E. coli* résistante à la fluoroquinolone (mais UAM globale élevée).	Cheng *et al.*, 2012
Chili	Mise en application de restrictions de vente d'antimicrobiens (c.-à-d. sur ordonnance seulement) en 1999, combinée avec une campagne publique.	Baisse de la consommation d'antibiotiques entre 1999 et 2000 (mais l'UAM globale a augmenté depuis 2000).	Bavestrello *et al.*, 2002; Bavestrello et Cabello, 2011; Wirtz *et al.*, 2013
France	Campagne nationale annuelle relative aux antimicrobiens depuis 2001.	Les ordonnances en soins externes ont globalement diminué les premières années, mais elles ont récemment augmenté (et l'UAM globale demeure élevée par rapport aux autres pays de l'Union européenne).	Sabuncu *et al.*, 2009
Corée du Sud	Modification de la politique nationale en 2000; séparation de la prescription et de l'administration des antimicrobiens.	Nette baisse de la prescription d'antimicrobiens pour les patients dont on présumait qu'ils étaient atteints d'une maladie virale en 2000 et 2001.	Park *et al.*, 2005
Suède	Programme national d'endiguement de la RAM mobilisant tous les intervenants.	Faible UAM globale et faible RAM (mais augmentation de l'UAM dans les hôpitaux).	Molstad *et al.*, 2008a; Molstad *et al.*, 2008b; Hanberger *et al.*, 2014
États-Unis	Campagne publique continue depuis 1995.	Baisse de l'UAM dans les soins externes (mais l'UAM globale demeure élevée).	Fridkin et Srinivasan, 2014

Source : Huttner *et al.*, 2014

6.3.4 La consommation d'antimicrobiens au Canada

Comme on l'a vu à la section 2.1, un important moteur de l'émergence et de l'augmentation de la RAM est l'UAM. Par conséquent, il est possible de réduire les incidences de la RAM par une meilleure gestion des antimicrobiens. Par rapport à huit pays de l'OCDE comparables, les gens au Canada ont consommé davantage d'antimicrobiens en 2015 (DTQ de 21 pour 1 000 habitants) (ICIS, 2018c). Ce chiffre est considérablement supérieur à la consommation aux Pays-Bas, en Suède, en Allemagne et en Norvège (DTQ de 10, 12, 14 et 16 pour 1 000 habitants, respectivement), bien qu'il faille noter que l'utilisation dans certaines provinces (p. ex. en Colombie-Britannique et au Québec) est nettement inférieure à la moyenne canadienne et se compare favorablement avec celle des pays de l'OCDE à faible consommation (ICIS, 2018c).

Au Canada, on estime qu'en 2016, 22,6 millions d'ordonnances ont été délivrées, pour un coût de près de 700 millions de dollars. Comme l'illustre la figure 6.5, la prescription de médicament varie notablement d'une province et d'un territoire à l'autre (ASPC, 2017a). Ceci peut être la conséquence des écarts de climat, d'âge, de population et de revenus, entre autres.



Source des données : ASPC, 2018a

Figure 6.5

Variation du taux d'ordonnances par habitant entre les provinces et territoires, 2017

La figure représente le nombre d'ordonnances d'antimicrobiens par 1 000 habitants selon la province ou le territoire au Canada 2017. Pour 2017, l'ASPC a regroupé les données concernant les ordonnances pour l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve-et-Labrador.

Pratiques de prescription

De nombreuses études ont démontré une relation entre l'UAM inadéquate et le développement de la RAM. Les pratiques de prescription déterminent l'UAM inadéquate, que l'on peut définir comme la prescription des mauvais antimicrobiens pour une affection donnée, la prescription d'antimicrobiens quand c'est inutile et la prescription de la mauvaise quantité d'antimicrobiens. Si ces pratiques chez les médecins sont importantes pour la GAM, il est aussi nécessaire de tenir compte des autres praticiens qui peuvent prescrire des antimicrobiens au Canada, comme les dentistes, les vétérinaires, les pharmaciens et les infirmières praticiennes (p. ex. Gouv. de l'Ont., 1991; ACMV, s.d.).

Par exemple, une enquête menée à plusieurs endroits et à partir de plusieurs études sur les modèles de prescription chez les médecins américains en soins externes a révélé une surutilisation et une mauvaise utilisation des antimicrobiens à grande échelle (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). La moitié des ordonnances pour des problèmes respiratoires aigus — 110 pour 1 000 habitants — ont été jugées inadéquates pour l'affection diagnostiquée (Fleming-Dutra *et al.*, 2016). Une étude de suivi réalisée par le même groupe de travail a conclu qu'en 2010 et 2011, les antimicrobiens de première ligne recommandés étaient correctement prescrits par le médecin seulement environ 50 % du temps pour les otites moyennes, les sinusites et les pharyngites, ce qui donne autour de 40 millions d'ordonnances incorrectes (Hersh *et al.*, 2016). Comme le décrivent Zhuo *et al.* (2018), des facteurs complexes influencent le comportement en matière de prescription d'un médecin, comme « la disponibilité et l'acceptation des directives et autres sources d'information; le degré de connaissance et de formation; la perception concernant les causes, les conséquences et les risques de la RAM; la disponibilité de laboratoires d'analyses et l'incertitude concernant les diagnostics; la pression exercée par les patients ou les clients; la peur de l'échec clinique; et les pressions temporelles et les contextes sociaux et organisationnels » [traduction libre]. La prescription peut être améliorée par des encouragements comportementaux (Meeker *et al.*, 2016).

Une récente intervention à faible coût a utilisé une rétroaction relative aux normes sociales sur les omnipraticiens pour réduire les ordonnances d'antimicrobiens (Hallsworth *et al.*, 2016). Elle a été réalisée à l'aide d'un essai contrôlé randomisé ciblant les 1 581 omnipraticiens du Royaume-Uni ayant le plus fort taux de prescription d'antimicrobiens de leur région. Le médecin-chef du Royaume-Uni avait tout d'abord envoyé une lettre aux omnipraticiens (groupe d'intervention) déclarant que leur taux de prescription était supérieur de 80 % aux pratiques voisines. Les personnes faisant partie du groupe de contrôle

n'avaient pas reçu de lettre. Celle-ci incluait également des ressources aidant les physiciens à réduire leur taux de prescription, notamment des façons d'offrir une prescription différée et de favoriser les soins autoadministrés chez leurs patients. Sur une période de 6 mois, le taux d'antimicrobiens dispensés pour une population pondérée de 1 000 personnes a été d'approximativement 127 dans le groupe d'intervention et de 131 dans le groupe de contrôle. Cela s'est traduit par une baisse de 73 406 ordonnances d'antimicrobiens (Hallsworth *et al.*, 2016).

Changer les pratiques de prescription ne se limite pas à la santé humaine : l'utilisation d'antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation exige désormais l'ordonnance d'un vétérinaire au Canada (GC, 2018). Par conséquent, les organismes de réglementation vétérinaire provinciaux et territoriaux ont un rôle important à jouer en promouvant et en exigeant des programmes de gestion et des normes de pratique.

6.4 RECHERCHE ET INNOVATION

La recherche et l'innovation sont fondamentales pour les trois autres stratégies d'atténuation (surveillance, PCI et gestion) examinées aux sections 6.1 à 6.3. Comme le relève le Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM (2017), relever le défi de la RAM nécessite « une recherche en aide à l'épidémiologie et à la compréhension de l'émergence et de la transmission de la RAM ou qui porte sur l'élaboration de solutions à la RAM » [traduction libre]. Concevoir des solutions au problème que représente la RAM exige de la recherche fondamentale et de l'innovation, laquelle transforme les concepts de recherche en nouvelles thérapies, technologies et pratiques qui profiteront à leurs utilisateurs. L'innovation est la mise en pratique de la recherche, que ce soit dans les hôpitaux ou dans les fermes, d'une manière qui aide à traiter les infections, à réduire l'UAM ou à mieux cibles les interventions.

Le Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM (2017) a constaté qu'au Canada, les secteurs de la recherche et de l'industrie se consacrant à la RAM étaient de faible envergure, mais qu'il existe des poches d'expertise concentrées dans quelques centres de recherche et d'innovation répartis dans tout le pays. Les domaines particuliers d'expertise sont la découverte de médicaments précliniques, la microbiologie, l'épidémiologie, l'UAM, la gestion des troupeaux et le logement. Des chercheurs canadiens participent également à des projets de recherche collaborative, qui sont reconnus pour être particulièrement importants dans la lutte contre la RAM, car ils exigent des initiatives interdisciplinaires, intersectorielles et internationales. Par exemple, il y a une forte collaboration entre le Laboratoire national de microbiologie

de l'ASPC et la communauté de recherche universitaire en ce qui concerne la facilitation de l'accès à l'information et aux souches de pathogènes. Le Groupe de travail a conclu que le Canada devrait se concentrer sur ses forces dans les domaines des solutions de remplacement aux antimicrobiens, des adjuvants, des vaccins, des diagnostics, des pratiques de gestion du bétail et l'appui aux essais cliniques (c.-à-d. concernant les humains) et sur le terrain (c.-à-d. concernant le bétail) pour déterminer les pratiques les plus économiques permettant de minimiser les risques de la RAM (Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM, 2017).

Cette section se penche sur 10 domaines de recherche et d'innovation que le comité d'experts juge importants dans le combat contre la RAM. La liste n'est pas exhaustive, mais représente les domaines et les exemples que le comité considère comme particulièrement prometteurs. À la figure 6.6, ces 10 domaines sont regroupés selon le délai général selon lequel les innovations pourraient être largement adoptées, témoignant du niveau de maturité technologique et de réglementation du domaine (p. ex. différence entre les vaccins et les nanotechnologies). Étant donné les limites des données et l'incertitude inhérente à l'innovation, le comité n'a pas tenté de prévoir les futures avancées dans ces domaines. De plus, il n'a pas établi de priorité entre les domaines de recherche et d'innovation afin d'insister sur la nécessité d'investissements suffisants et de coopération efficace pour diversifier les réponses face à la RAM.

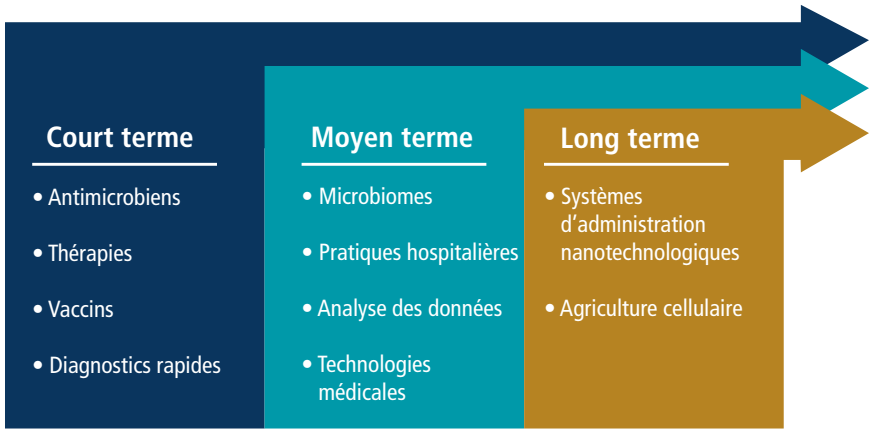


Figure 6.6

Dix domaines importants de recherche et d'innovation

Le comité d'experts a défini 10 domaines de la recherche et innovation prometteurs qu'il juge importants dans le combat contre la RAM. Ces domaines sont regroupés selon l'échelle temporelle à laquelle les innovations pourraient être largement adoptées.

6.4.1 Innovations à court terme

Antimicrobiens

La découverte de la pénicilline en 1929 (Fleming, 1929) et l'isolement de la streptomycine en 1943 (Comroe, 1978) ont marqué le début de l'âge d'or des antimicrobiens (Brown et Wright, 2016). L'exploitation du métabolisme spécialisé de champignons et de bactéries pour découvrir de nouveaux échafaudages d'antimicrobiens ou la modification chimique d'échafaudages précédemment découverts a permis aux chercheurs de découvrir bon nombre de nouveaux microbiens extrêmement efficaces (Brown et Wright, 2016). L'utilisation des antimicrobiens qui a suivi a créé un problème de résistance, qui a déclenché l'élaboration d'un nouveau modèle de découverte des médicaments — conception rationnelle des médicaments —, lequel a principalement abouti à des versions synthétiques et à large spectre des échafaudages naturels mis au jour durant l'âge d'or (Brown et Wright, 2016). Cependant, malgré d'importants efforts de découverte de médicaments, aucune nouvelle catégorie d'antibiotiques n'a été conçue depuis des décennies (Tyers et Wright, 2019). La « crise de la détérioration de la filière d'antibiotiques contre les bactéries résistantes est bien connue » [traduction libre] (Rex *et al.*, 2013), la quantité de nouveaux antimicrobiens approuvés ayant chuté de 19 entre 1980 et 1984 à 6 entre 2010 et 2014 (Ventola, 2015). Un rapport publié en 2017 par l'OMS portant sur la filière d'antibactériens confirme que peu de nouveaux antimicrobiens sont en développement et qu'il y a un « manque de solutions de traitement potentielles pour les bactéries résistantes prioritaires » [traduction libre] (OMS, 2017b).

Néanmoins, les antimicrobiens demeurent essentiels pour traiter les infections. Bien que selon la tendance actuelle, il est improbable que des médicaments à large spectre soient découverts (Brown et Wright, 2016), des méthodes innovantes, comme le traitement avec une combinaison de médicaments (Tyers et Wright, 2019) et la concentration sur des cibles non conventionnelles, devrait aider à créer de nouveaux médicaments à spectre étroit visant particulièrement les pathogènes causaux (Brown et Wright, 2016). Par exemple, au cours de la dernière décennie, des antimicrobiens ciblant spécialement *Acinetobacter* et *N. gonorrhoeae* ainsi que deux nouvelles catégories de médicaments contre la tuberculose ont été approuvés (Brown et Wright, 2016). En fait, le Pew Charitable Trusts estime qu'en décembre 2017, il y avait 42 antimicrobiens en phase I à III des essais cliniques (PEW, 2019). Le comité d'experts pense que l'approche par les antimicrobiens à spectre étroit nécessitera plus de recherche fondamentale, une réglementation plus souple et de nouveaux modèles économiques pour surmonter trois défis majeurs :

Défis scientifiques : Par rapport aux autres domaines thérapeutiques, « les avancées scientifiques et cliniques dans le domaine du développement d'antibiotiques sont intrinsèquement délicates » [traduction libre] (Simpkin *et al.*, 2017). Si la recherche d'antibiotiques à spectre étroit est considérée comme le champ ayant le plus de chances de produire des résultats, elle ne mènera qu'à une sélection étroite de composés chimiques, avec une gamme limitée de mécanismes (Brown et Wright, 2016; Tyers et Wright, 2019). Les propriétés chimiques des antibiotiques actuels sont incompatibles avec les méthodes de chimie médicinale et leurs mécanismes complexes échappent aux plates-formes modernes de recherche sur les médicaments. Comme « les nouvelles cibles et les nouvelles méthodes de la recherche sur les antibiotiques sont risquées, il y a un besoin substantiel de recherche fondamentale » [traduction libre] sur l'action biologique des antimicrobiens et sur des cibles et des plates-formes de recherche non conventionnelles (Brown et Wright, 2016).

Défis réglementaires : La réglementation traditionnelle exige la réalisation de deux vastes essais cliniques avant qu'un nouvel antimicrobien puisse être approuvé (Rex *et al.*, 2013). Dans le cas des « agents à spectre étroit, ou de ceux axés sur les nouvelles formes de résistance, il pourrait être possible de produire des données cliniques limitées seulement […] Comme l'applicabilité clinique des données précliniques sur les antibiotiques dépend en général fortement d'autres catégories de médicaments, les initiatives telles que le modèle d'apprentissage et confirmation et les essais cliniques uniques avec données probantes causales semblent particulièrement convenir aux nouveaux antibiotiques » [traduction libre] (Rex *et al.*, 2013). En fin de compte, équilibrer les données nécessaires à l'enregistrement et les besoins médicaux donnerait un coup de fouet à la recherche dans ce domaine (Rex *et al.*, 2013).

Défis commerciaux : La difficulté de la mise au point de nouveaux antimicrobiens découle autant de la structure des marchés pharmaceutiques que des obstacles scientifiques et réglementaires (Renwick *et al.*, 2015). Les grandes sociétés pharmaceutiques investissent moins dans la recherche et l'innovation sur les antimicrobiens que dans d'autres domaines, 15 des 18 plus grandes d'entre elles à l'échelle mondiale ayant déserté le champ des antimicrobiens ces 20 dernières années (Bartlett *et al.*, 2013). Concevoir de nouveaux antimicrobiens pour traiter les infections résistantes n'offre pas un retour sur investissement suffisant, pour trois raisons (Rex et Outterson, 2016). Premièrement, les infections se produisent généralement sur une courte période, alors que les autres problèmes de santé chronique font appel à des thérapies susceptibles de générer des revenus pour le

reste de la durée de vie des patients. Deuxièmement, le coût des essais cliniques est élevé, alors que le prix des antimicrobiens est comparativement faible, ce qui réduit les revenus pouvant en être tirés. Troisièmement, comme les cliniciens sont moins désireux d'utiliser de nouveaux antibiotiques qu'ils l'étaient par le passé, le modèle de vente au volume est moins efficace, ce qui fait de ces médicaments un mauvais investissement (Renwick *et al.*, 2015). Pour surmonter ce défi, il faut « dissocier les récompenses pour la vente d'antibiotiques par le biais de prix, de paiements d'étape ou de modèles de type assurance, dans lesquels l'innovation est récompensée par une série fixe de versements de taille prévisible » [traduction libre] (Rex et Outterson, 2016).

Si le Canada à une tradition de découverte d'antimicrobiens comme le tazobactam (NAEJA-RGM, s.d.), en général, le système national de recherche et d'innovation a du mal à soutenir la commercialisation de la recherche dans l'industrie pharmaceutique (CAC, 2018). Le Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM (2017) a recensé trois obstacles propres au Canada pour la commercialisation des antimicrobiens : la réglementation, les exigences gouvernementales et les ressources. La taille relativement faible du marché canadien (en ce qui concerne à la fois les essais sur les thérapies et le nombre de clients), combinée au temps et aux coûts d'obtention des approbations de nouveaux produits nécessaires pour faire des profits, peut constituer un obstacle réglementaire qui fait en sorte que l'industrie ne cherche pas l'approbation canadienne, surtout les petites entreprises. De même, les problèmes réglementaires et d'approbation propres au Canada pour de nouveaux médicaments et produits — un obstacle gouvernemental — peuvent réduire la collaboration internationale sur des solutions de remplacement aux antimicrobiens. Enfin, des fonds supplémentaires sont nécessaires pour surmonter les obstacles concernant les ressources et pour poursuivre le travail sur le défi posé par la RAM (Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM, 2017). Actuellement, le gouvernement fédéral fournit environ 10 millions de dollars par année en soutien à la recherche sur la GAM et sur la RAM, mais une faible partie de ce montant est destiné à aider les chercheurs à transformer les découvertes effectuées en laboratoire en traitements commerciaux (HESA, 2018).

À l'échelle mondiale, la recherche et l'innovation concernant de nouvelles thérapies antimicrobiennes « doivent s'attaquer à la question du modèle commercial problématique et aboutir à des stratégies de conciliation des besoins en santé publique et d'un modèle économique attrayant pour l'industrie pharmaceutique » [traduction libre] (Roca *et al.*, 2015). L'OMS a pris la direction des efforts pour encourager la recherche et l'innovation de nouvelles thérapies grâce à son Plan d'action mondial pour combattre la résistance

aux antimicrobiens, qui définit les partenariats comme un moyen essentiel de mettre au point et de préserver des antimicrobiens (OMS, 2019a). Par exemple, elle participe à de nombreux partenariats favorisant la recherche et l'innovation (p. ex. le Global Antibiotic Research and Development Partnership) (OMS, 2019a). À l'échelle internationale, les gouvernements ont eu recours à diverses initiatives pour accroître les investissements dans la recherche-développement sur les antimicrobiens, principalement axées sur l'industrie. Généralement, les mesures incitatives sont regroupées en mesures *amont*, qui ciblent le développement de la phase d'essais précliniques et cliniques, notamment des subventions et la coordination de la filière afin de réduire les coûts de recherche-développement et les mesures *aval*, axées sur les thérapies arrivées sur le marché, notamment des récompenses d'entrée sur le marché et des mesures à long terme visant à accroître le retour sur investissement (Shlaes et Bradford, 2018; Roope *et al.*, 2019).

Il existe plusieurs exemples de mesures incitatives *amont*, comme CARB-X, financée par la Biomedical Advanced Research and Development Authority aux États-Unis et le Wellcome Trust. Ce partenariat public-privé à but non lucratif « se consacre à accélérer la recherche antibactérienne afin de s'attaquer à la nouvelle menace mondiale posée par les bactéries résistantes aux médicaments » [traduction libre] en appuyant la recherche aux premiers stades de la mise au point de produits et durant les essais de phase I (CARB-X, 2018). Un exemple européen est l'Innovative Medicines Initiative, qui soutient les projets de recherche collaborative et intersectorielle, associant notamment les universités et l'industrie pharmaceutique, et qui regroupe des fonds publics et privés pour favoriser la mise au point de vaccins, de produits médicinaux et de traitements de nouvelle génération, tels que les nouveaux antibiotiques, et faciliter leur accès pour les patients (Innovative Medicines Initiative, s.d.).

Les exemples de mesures incitatives *aval* sont toutefois moins nombreux. Aux États-Unis, la *Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act* de 2012 et, plus récemment, le *Re-Valuing Antimicrobial Products (REVAMP) Bill* visent à promouvoir l'élaboration de nouveaux antimicrobiens en offrant une plus longue période d'exclusivité commerciale. La GAIN Act encourageait la recherche en prolongeant le nombre d'années d'exclusivité commerciale des nouveaux antibiotiques (Shales, 2018). Cette démarche n'a pas eu les résultats escomptés parce qu'elle n'a pas rendu un produit non rentable (un nouvel antibiotique) rentable. Le REVAMP Bill repose également sur une plus longue période d'exclusivité, mais il comporte une disposition concernant la transférabilité qui fait en sorte que l'entreprise qui met au point un nouvel antibiotique peut transférer la période d'exclusivité à un autre produit thérapeutique (plus rentable) (Shales, 2018).

Il existe encore de grands espoirs de découverte de nouveaux antibiotiques, surtout dans le domaine des produits à spectre étroit, mais il faut surmonter les défis scientifiques, réglementaires et commerciaux. Le comité d'experts est en faveur d'une approche de grande envergure de la mise au point des antimicrobiens, qui ne définit pas de gagnant, mais fait en sorte que suffisamment de ressources et de mesures incitatives sont offertes pour encourager l'élaboration des médicaments ayant la plus grande valeur sociale. Sans programmes incitatifs canadiens encourageant la recherche sur de nouveaux antimicrobiens, les solutions viendront d'autres pays et une avenue potentiellement fructueuse d'exploration sera perdue. Le Canada continuera alors à traîner derrière les autres pays dans ce domaine important.

Thérapies

Étant donné les défis posés par la mise au point de nouveaux antimicrobiens, les chercheurs et les sociétés se sont tournés vers l'élaboration de thérapies parallèles (également appelées *produits non traditionnels*) pour traiter ou prévenir les infections résistantes aux antimicrobiens, comme la phagothérapie, les lysines, les adjuvants et les probiotiques (PEW, 2018). Certaines d'entre elles, comme la phagothérapie, les lysines et les adjuvants, sont prometteuses pour le traitement des infections une fois contractées. Une étude américaine portant sur la filière de mise au point de produits non traditionnels a constaté que la majorité de ces produits étaient des vaccins (12/32) et des anticorps (10/32), et que peu d'entre eux avaient atteint les phases avancées des essais cliniques (PEW, 2018).

Les thérapies qui pourraient traiter les infections résistantes comprennent les adjuvants d'antibiotiques, la phagothérapie et les lysines. Les adjuvants d'antibiotiques sont des composés ayant « peu ou pas d'action antibiotique eux-mêmes, mais qui agissent pour bloquer la résistance ou tout au moins, améliorer l'action antibiotique » [traduction libre] (Wright, 2016). Ils sont administrés en combinaison avec des antibiotiques, offrant ainsi un moyen d'affaiblir la résistance ou de préserver l'action des antibiotiques existants; ils constituent donc une stratégie complémentaire à la découverte de nouveaux antibiotiques. Il existe plusieurs exemples d'adjuvants déjà en essai clinique (Wright, 2016); par conséquent, cette catégorie de thérapie constitue probablement un domaine de recherche comportant peu de risques.

La phagothérapie se sert de virus bactériens (les phages) pour traiter les infections et est employée dans certaines régions du monde depuis près d'un siècle (Lin *et al.*, 2017). Traditionnellement, elle repose sur des phages naturels qui infectent et lysent les bactéries sur le site de l'infection. Plus récemment, des innovations biotechnologiques ont étendu la phagothérapie à de nouvelles stratégies

utilisant des phages biogénétiques ou des protéines lytiques bactériophages purifiées. La recherche en cours laisse à penser que la phagothérapie pourrait être utilisée comme complément ou comme remplacement aux traitements antibiotiques traditionnels. L'utilisation de la phagothérapie sur les humains et les animaux a fait l'objet d'études (Lin *et al.*, 2017).

Certaines thérapies employées pour traiter les infections non bactériennes ont été réorientées pour traiter les infections bactériennes. Par exemple, le niclosamide — initialement utilisé pour traiter les infections au ténia humaines — a montré qu'il était capable de protéger les cellules du colon humain contre les ICD et peut-être réorienté pour prévenir les infections (Tam *et al.*, 2018; Hospital News, s.d.a). Les percées concernant les thérapies comme celle-ci pourraient aider à minimiser les coûts de recherche sur les médicaments.

Vaccins

L'introduction réussie des programmes d'immunisation pour prévenir et contrôler les maladies évitables par la vaccination a diminué la dépendance aux antimicrobiens, ce qui a permis de réduire les risques posés par la RAM. Si le cheminement de la mise au point des vaccins est clair, la recherche concernant l'élaboration de vaccins sécuritaires et efficaces s'avère ardue.

Les grosses sociétés pharmaceutiques s'intéressent à ce marché : Sanofi Pasteur, Merck, Pfizer et autres travaillent à la mise au point de vaccins contre SARM (Schneewind et Block, s.d.) et trois vaccins candidats contre les ICD sont en essai clinique (Kociolek et Shulman, 2017). Merck menait la course à la découverte d'un vaccin contre *S. aureus*, mais a mis fin à l'essai clinique pour des raisons de sécurité (Reid, 2011). Au Canada, le *Plan d'action canadien pour la recherche, l'innovation et le développement en vaccinologie* guide l'établissement des priorités concernant les vaccins innovants pouvant aider à prévenir les infections existantes (ASPC, 2015). L'ASPC et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont mis sur pied le Réseau canadien de recherche sur l'immunisation (RCRI), qui regroupe des chercheurs étudiant la sécurité et l'efficacité des vaccins et la mise au point d'interventions visant à améliorer les niveaux d'immunisation (ASPC, 2015). Par exemple, des chercheurs de l'Hôpital d'Ottawa et du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario ont conçu une application pour téléphone intelligent, appelée CANImmunize (auparavant ImmunizeCA), qui permet à la population de faire le suivi de son historique et de son calendrier d'immunisation (Hospital News, s.d.b). L'application comprend des calendriers personnalisables, des calendriers de rattrapage pour les personnes nouvellement arrivées au Canada et des renseignements à l'intention des patients sur leur état de santé (CANImmunize, 2019; Hospital News, s.d.b).

Pour mieux comprendre comment un vaccin pourrait réduire les incidences de la RAM, le comité d'experts a simulé l'effet d'un vaccin contre les ICD dans son modèle (section 4.1) — les ICD résistantes ont provoqué 115 décès et 64 000 jours d'hospitalisation supplémentaires. Selon le modèle du comité, éradiquer des infections permettrait de sauver de 6 000 à 46 000 vies et d'économiser de 7 à 44 milliards de dollars de PIB entre 2020 et 2050 (figure 6.7).

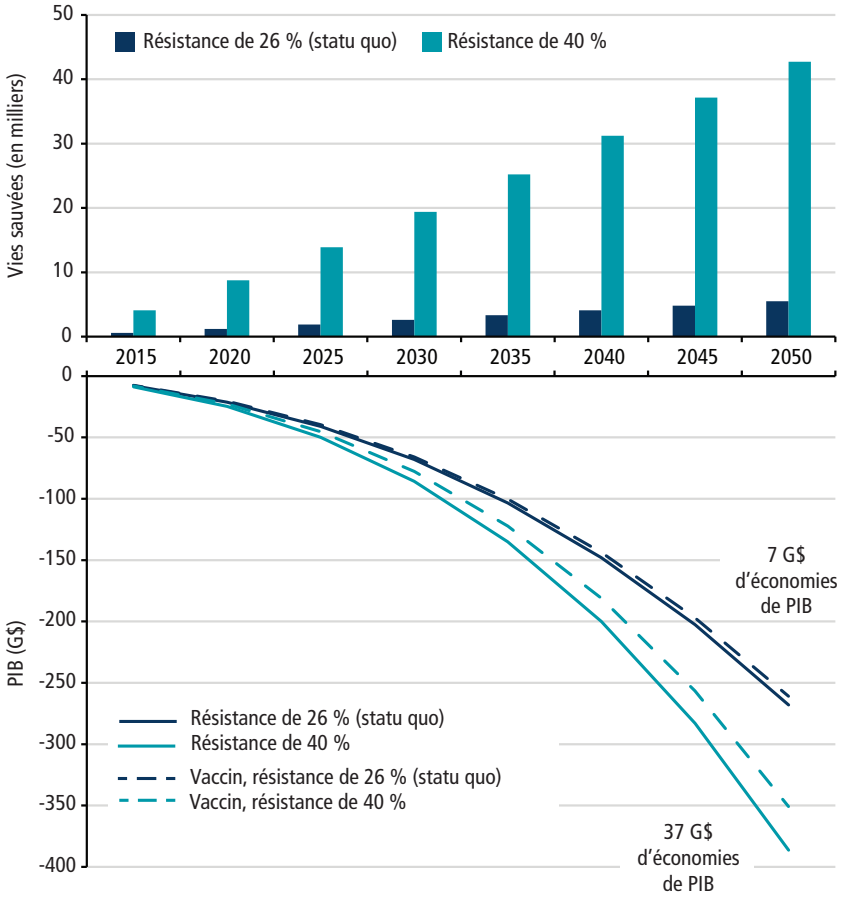


Figure 6.7

Effet d'un vaccin contre l'ICD sur la mortalité et le PIB

La figure représente le nombre cumulé de vies sauvées grâce à l'introduction d'un hypothétique vaccin contre *Clostridium difficile* en 2020. D'ici à 2050, le vaccin contre l'infection à *C. difficile* (ICD) sauvera entre 6 000 (barre bleu foncé) et 46 000 (barre turquoise) vies. Grâce à ces vies sauvées (et à la réduction de la morbidité connexe), il aura contribué à faire économiser entre 7 et 37 milliards de dollars de PIB canadien entre 2020 et 2050 si la résistance demeure constante à 26 % (statu quo, ligne bleu foncé) ou monte à 40 % (ligne turquoise), respectivement.

Diagnostics rapides

La détection et le diagnostic plus rapides et plus efficaces des infections résistantes sont importants parce que dispenser à un patient ou à un animal le traitement adéquat plus tôt peut améliorer l'efficacité clinique et réduire la transmission. Jusqu'à récemment, la détermination du traitement le plus approprié s'effectuait par diagnostic *empirique* — les médecins et les vétérinaires se servant de leur expertise, de leur jugement professionnel et de leur intuition pour établir la cause d'une infection, et ainsi le traitement le mieux indiqué; dans certains cas, des outils diagnostics, généralement en laboratoire, étant ensuite utilisés pour confirmer ou modifier le diagnostic et la prescription (O'Neill, 2016c). Grâce aux progrès réalisés en génomique, les chercheurs peuvent à présent rechercher des gènes indiquant la résistance à des antimicrobiens donnés, ce qui rend possibles la détection et la description rapides des bactéries résistantes et réduit le temps nécessaire aux professionnels de la santé pour obtenir les résultats des tests; les patients peuvent donc être soignés rapidement avec des médicaments efficaces. Ces progrès améliorent également la capacité des laboratoires nationaux et autres établissements de santé publique à prévenir les épidémies (Burnham *et al.*, 2017).

Les chercheurs canadiens ont été parmi les premiers chefs de file de l'utilisation des diagnostics moléculaires rapides; ils ont conçu divers essais permettant de détecter les gènes de la résistance aux antibiotiques directement à partir d'échantillons cliniques pour SARM (Turner *et al.*, 2017), les ICD (Longtin *et al.*, 2016) et d'autres organismes (Bergeron *et al.*, 2000; Vidovic *et al.*, 2014; Perera *et al.*, 2018; Rumore *et al.*, 2018). Le Laboratoire national de microbiologie de l'ASPC a conçu, avec l'assistance de collaborateurs, un processus de diagnostic de la gonorrhée résistante par bio-informatique : le NG-STAR (*Neisseria gonorrhoeae* Sequence Typing for Antimicrobial Resistance) (Demczuk *et al.*, 2017). NG-STAR comprend des séquences d'ADN de sept gènes associés à la résistance pour des centaines d'isolats de souche de gonorrhée résistante aux médicaments. L'accessibilité publique au Canada à ces données permet aux chercheurs et agents de santé de comparer une souche de gonorrhée particulière aux séquences se trouvant dans la base de données NG-STAR, ce qui permet de déterminer si cette souche est probablement résistante à un antimicrobien donné (Demczuk *et al.*, 2017). De nombreux pays, dont le Canada, effectuent déjà le séquençage complet du génome des pathogènes pour détecter rapidement les bactéries résistantes aux médicaments et éclairer les analyses des épidémies (Quainoo *et al.*, 2017).

6.4.2 Innovations à moyen terme

Microbiome

Le microbiote humain est composé de tous les microbes invisibles, dont les bactéries, les champignons, les virus et les protozoaires, qui vivent en symbiose dans et sur le corps humain, principalement dans l'intestin; le microbiome est la multitude de gènes que ces cellules abritent (Turnbaugh *et al.*, 2007). Le « microbiote de l'intestin humain constitue une communauté microbienne complexe, qui participe à un grand nombre de fonctions bénéfiques pour son hôte » [traduction libre] et qui contribue à la santé et comme à la maladie (MacPherson *et al.*, 2018). Le microbiote de l'intestin joue un rôle vital dans le bien-être humain et la modification de sa composition peut influer sur la santé, et notamment créer des problèmes de santé aigus ou chroniques (MacPherson *et al.*, 2018). La structure et le fonctionnement du microbiome sont façonnés par les expositions précédentes aux antimicrobiens, par le milieu (comme le régime alimentaire) et par l'activité du système immunitaire de l'hôte (Relman et Lipsitch, 2018). Le microbiome est lié à la RAM en raison de l'effet des antimicrobiens sur sa composition générale. En effet, les antibiotiques ne ciblent pas des microbes en particulier, mais s'attaquent plutôt à une grande diversité de microbes en plus de ceux qui causent les infections. Un microbiote normal peut abriter des gènes de la RAM susceptibles de servir de réservoir génétique à la résistance, laquelle peut être transmise aux pathogènes. De plus, la modification du microbiome peut servir à modifier les effets de la maladie, comme en témoigne l'utilisation thérapeutique efficace des greffes fécales pour traiter certaines infections.

Les répercussions négatives des antimicrobiens sur la composition du macrobiote et les conséquences dommageables de l'UAM sur la santé humaine en raison des changements qu'elle produit sur le microbiome sont illustrées dans plusieurs études (Perez-Cobas *et al.*, 2013; Gillies *et al.*, 2015; Raymond *et al.*, 2016). Par exemple, la modification du microbiome, qui peut avoir pour origine l'UAM, peut conduire à l'obésité, au diabète, à l'asthme, à des allergies et à la dépression (Tilg et Kaser, 2011; Foster et McVey Neufeld, 2013; Ohland et Jobin, 2014; Arrieta *et al.*, 2015; Kostic *et al.*, 2015). Les ICD peuvent aussi être des conséquences involontaires de l'UAM, puisque *C. difficile* cause principalement des infections à la suite de l'utilisation d'antimicrobiens à large spectre, souvent sur des patients hospitalisés ou sur des résidents d'établissements de soins de longue durée (Cascals-Pascual *et al.*, 2018). Ironiquement, les greffes fécales sont une thérapie efficace pour cette maladie, alors que les antibiotiques (qui ont déclenché la maladie) ont une utilité limitée dans le traitement. Comme les antimicrobiens ont des effets négatifs graves sur le microbiome, il peut être plus difficile de faire approuver des nouveaux antimicrobiens.

Toutefois, le microbiome lui-même possède un énorme potentiel thérapeutique. Le recours à la greffe fécale pour déplacer les bactéries résistantes ou pathogènes afin de rétablir la colonisation et le fonctionnement du microbiome intestinal permet à présent de traiter les ICD (Cascals-Pascual *et al.*, 2018) et affiche des résultats prometteurs pour le traitement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Anderson *et al.*, 2012). Malgré les succès de la greffe fécale pour le traitement des ICD, de nombreux patients trouvent repoussante l'idée de recevoir les matières fécales d'une autre personne. Il est souhaitable que dans l'avenir, des mélanges définis de microbes clés permettent de remplacer cette procédure. D'autres recherches ont montré comment les changements réduisant la diversité du microbiome d'un bébé influaient sur son risque d'asthme infantile (Arrieta *et al.*, 2015); on espère que la réparation de microbiome pourra diminuer les occurrences de l'asthme, qui est en partie causé par l'UAM. Le microbiome est également utilisé pour déplacer les organismes résistants, bien que pas encore cliniquement.

Globalement, le maintien d'un microbiome sain peut être perçu comme une méthode de prévention des infections, alors que des microbes sains déjà présents dans le corps déplacent les pathogènes qui pénètrent par exclusion compétitive (Ohland et Jobin, 2014). Les microbiomes sains aident à leur tour à prévenir les infections, réduisant ainsi l'UAM.

Pratiques hospitalières

Les hôpitaux sont très fréquemment associés à la transmission d'infections résistantes. Une mauvaise hygiène des mains est probablement responsable de milliers d'IASS chaque année au Canada (section 6.2.3). Pour régler le problème, les chercheurs de l'Institut de réadaptation de Toronto, qui fait partie du Réseau universitaire de santé, ont conçu un badge qui utilise des capteurs dans les aires de soins aux patients pour déterminer si le personnel hospitalier s'est lavé les mains : si un employé de l'a pas fait, son badge sonne pour lui rappeler de le faire (Pong *et al.*, 2018; Hospital News, s.d.b). Ce dispositif a augmenté la performance générale en matière d'hygiène des mains (Pong *et al.*, 2018). Des procédés similaires pourraient être utilisés pour prévenir les infections dans d'autres milieux dans lesquels des soins sont prodigués.

Les procédés de stérilisation de vastes zones réduisent la transmission des infections. L'Hôpital général de Vancouver est devenu le premier hôpital au Canada à tester un robot tueur de germes, Trudi, qui utilise les ultraviolets pour éliminer les virus et les bactéries dans les chambres des patients (Hospital News, s.d.b; Tru-D SmartUVC, 2019). Deux entreprises des États-Unis, AltaPure et Medizone, vendent déjà des machines d'assainissement des hôpitaux.

AltaPure propose un procédé qui assainit les chambres à l'aide d'une brume désinfectante et AscepticSure, de Medizone, recourt à un gaz à base d'ozone (Altapure, 2019; AsepticSystems, 2019). Comme pour tous les nouveaux procédés médicaux, la sécurité des patients doit être prépondérante lorsqu'on envisage des technologies de stérilisation.

Analyse des données

La recherche et l'innovation peuvent également permettre une meilleure collecte de données afin d'améliorer la surveillance et d'éclairer la gestion et la PCI. Recueillir davantage de données sur les infections à partir des établissements de soins permet une meilleure mesure des difficultés auxquelles se heurtent la qualité des soins et la sécurité des patients. Cela demande de déterminer l'efficacité des interventions et leurs incidences économiques potentielles sur les systèmes de santé et sur le secteur agricole (Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM, 2017). Les solutions possibles à la menace constituée par la RAM devraient être fondées sur les données probantes et nécessiteront de la recherche et de l'innovation favorisant l'avancement des connaissances et des pratiques médicales (p. ex. tests diagnostiques rapides) ainsi que de nouvelles thérapies.

De nombreuses lacunes nuisent à la compréhension des dimensions et de l'échelle de la contribution de l'UAM sur les animaux destinés à l'alimentation et sur les animaux de compagnie au problème de la RAM chez les humains. L'attribution de la contribution animale à la RAM chez les humains est une tâche complexe et multidimensionnelle (section 2.1); tous les contributeurs de la RAM ne sont pas clairement identifiables et obtenir un point de vue intégré et équilibré est difficile et peut facilement se transformer en une distribution de blâmes. Le séquencement de la totalité du génome est considérablement prometteur en ce qui concerne l'attribution de la source, mais il est plus efficace quand il est accompagné de systèmes de surveillance bien conçus. La dimension internationale du problème est notable, notamment le rôle des aliments importés de pays où les antimicrobiens sur les animaux destinés à l'alimentation sont mal employés. L'importance relative de l'UAM dans les aliments par rapport aux animaux de compagnie doit être étudiée dans le cadre du processus d'établissement des priorités de la lutte contre la RAM.

Technologies médicales

Les infections associées aux cathéters sont courantes lorsque ces dispositifs sont utilisés de manière prolongée. Dans un examen systématique de l'efficacité des cathéters veineux centraux imprégnés d'antimicrobiens, 22 des 33 essais ont relevé des différences significatives dans les taux d'infections sanguines associés aux cathéters (Wang *et al.*, 2018). Comparés aux cathéters standards, les cathéters

faits de chlorhexidine ou de sulfadiazine d'argent et les cathéters imprégnés d'antibiotiques ont été associés à la réduction des taux d'infection (Wang *et al.*, 2018). De nombreuses entreprises de technologies médicales conçoivent ce type de dispositif : Cook Medical a mis au point un cathéter veineux central contenant de la minocycline et de la rifampicine (deux antimicrobiens), qui respecte les recommandations les plus élevées des CDC en matière de réduction des infections liées aux cathéters (Cook Medical, 2019).

Les ICO sont une autre source courante d'IASS résistantes. Teillant *et al.* (2015) ont estimé qu'entre 39 et 51 % des pathogènes causants des ICO sont résistants aux antimicrobiens aux États-Unis. Une technique permettant de réduire la probabilité d'infection est la chirurgie mini-invasive parce qu'elle atténue, voire élimine, les incisions chirurgicales et réduit les traumatismes subis par le corps du patient (Tonutti *et al.*, 2017). Les interventions chirurgicales mini-invasives ont gagné en popularité ces dernières décennies en raison des rapides progrès technologiques. Tonutti *et al.* (2017) proposent plusieurs exemples : les caméras miniatures à haute définition, la stéréovision et l'éclairage optimal « procurent une vue détaillée des cibles à l'intérieur du corps » [traduction libre] et permettent des interventions chirurgicales précises en rendant possible « la planification et la navigation en temps réel pendant l'opération » [traduction libre]. Enfin, les systèmes de réalité virtuelle et de réalité augmentée offrent de nouvelles possibilités de formation et de guidage à l'aide de simulations réalistes et de rendus anatomiques.

6.4.3 Innovations à long terme

Systèmes d'administration nanotechnologiques

Les nanotechnologies peuvent préserver et accroître l'efficacité des antimicrobiens existants en améliorant les systèmes d'administration des médicaments afin d'assurer une administration plus sélective (Baptista *et al.*, 2018; Muzammil *et al.*, 2018). Elles sont utilisées dans les traitements ciblés contre le cancer depuis environ dix ans, mais leur emploi pour dispenser des antimicrobiens est plus récent (Pharmaceutical Technology, 2014). Actuellement, les nanotechnologies sont utilisées en synergie pour améliorer l'administration des antimicrobiens et des traitements, seules comme mode de traitement et pour détecter les infections (Pharmaceutical Technology, 2014; Baptista *et al.*, 2018; Muzammil *et al.*, 2018).

Des chercheurs de l'Institut de recherche du Houston Methodist Hospital ont eu recours à une méthode nanotechnologique pour détecter la tuberculose multirésistante; ils utilisent une galette remplie de cellules tuberculeuses qui permet d'évaluer simultanément les essais diagnostiques et de susceptibilité, simplifiant ainsi le diagnostic (Pharmaceutical Technology, 2014). Au

Massachusetts Institute of Technology (MIT) et au Brigham and Women's Hospital, des chercheurs ont mis au point des nanoparticules pouvant administrer des antibiotiques directement sur le lieu de l'infection, où elles en libèrent une dose forte et prolongée afin de maximiser l'efficacité (Pharmaceutical Technology, 2014).

En plus d'accroître l'efficacité des antimicrobiens actuels, les innovations nanotechnologiques rendent possibles de nombreuses thérapies parallèles. Les nanoparticules pouvant être utilisées comme thérapie de remplacement incluent les nanoparticules métalliques et d'oxyde métallique, surtout les nanoparticules d'argent, qui ont prouvé au cours d'études qu'elles étaient efficaces contre SARM et *E. coli* (Pharmaceutical Technology, 2014; Baptista *et al.*, 2018; Muzammil *et al.*, 2018). IBM Research et l'Institut de bioingénierie et de nanotechnologie de Singapour (IBM, 2013) ont créé des « nanostructures innovantes et efficaces pour cibler et détruire les bactéries qui, contrairement aux antimicrobiens […] attaquent les cellules bactériennes physiquement plutôt que chimiquement, en déchirant la paroi et la membrane cellulaires afin de provoquer la rupture de la cellule » (Pharmaceutical Technology, 2014).

Agriculture cellulaire

En 2016, environ 78 % des antimicrobiens étaient utilisés dans l'agriculture industrielle (ASPC, 2017a). De la même manière que les formes alternatives d'énergie ont été développées pour réduire la dépendance aux combustibles fossiles, l'agriculture cellulaire pourrait favoriser la diversification de l'agriculture animale. La viande cultivée, qui fait partie de l'agriculture cellulaire, génère des produits animaux à partir de cellules et non à partir d'animaux entiers (Datar, 2018; Stephens *et al.*, 2018). Au lieu d'élever un animal de sa naissance à son abattage — ce qui nécessite des antimicrobiens ainsi que de la nourriture, de l'eau et des terres —, il est possible de créer des protéines animales sans ferme (Mattick, 2018; Stephens *et al.*, 2018).

Le défi essentiel de l'agriculture cellulaire est l'augmentation de l'échelle du procédé, la majeure partie de l'agriculture cellulaire étant aujourd'hui expérimentale et de petite envergure (Cosgrove, 2017; Datar, 2018). En 2013, Mark Post, cofondateur de Mosa Meats, a été le premier à fabriquer un burger de bœuf cultivé à partir de cellules (Cosgrove, 2017). Le processus a nécessité 3 techniciens de laboratoire et environ 3 mois pour cultiver les 20 000 fibres du burger, qui a coûté environ 1,2 million de dollars la livre. Cependant, des progrès ont été réalisés afin de réduire le prix de la viande cultivée. Actuellement, Memphis Meats travaille à de la viande de poulet faite en laboratoire qui se vendrait environ 6 000 $ la livre — soit une réduction d'environ 99 % du prix (Cosgrove, 2017). En fin de compte, la culture cellulaire est un secteur

entièrement nouveau — un nouveau champ de la science et un nouvel ensemble de produits, qui pourraient changer l'entière structure du secteur des aliments d'origine animale. On ne sait pas encore comment cette technologie sera adoptée, surtout avec la récente croissance des viandes de remplacement à base de légumes qui sont actuellement plus économiques à produire.

6.5 CONCLUSION

Comme les soins de santé sont un système complexe, il est pratiquement impossible de prévoir les incidences d'une intervention donnée sur le comportement des patients, des fournisseurs de soins, des hôpitaux, des gouvernements, des communautés et des entreprises. Les effets de chaque intervention sont assujettis à une importante incertitude, car les boucles de rétroaction du comportement humain, des taux d'infection, des taux de résistance et des coûts par patient sont interreliées. Par conséquent le comité d'experts insiste sur le fait que la méthode la plus fructueuse pour s'attaquer à la RAM est d'employer une approche multidimensionnelle, qui combine des éléments des quatre stratégies d'atténuations qui se sont révélées efficaces. Cette approche comprend une plus grande immunisation des personnes vivant au Canada et une formation et une dotation des programmes de PCI hospitaliers adéquates, qui permettraient de prévenir les infections et donc, de réduire l'UAM. Les médecins et les vétérinaires peuvent également jouer un rôle crucial dans la réduction de l'UAM en modifiant leurs pratiques de prescription; toutefois, l'approche multidimensionnelle inclurait également d'autres intervenants, par le biais de la réglementation, des exigences d'agrément organisationnel et de normes cohérentes de prescription et d'administration des antimicrobiens. Que les interventions ciblent la baisse de l'UAM ou de la RAM, la PCI et la gestion nécessitent un système robuste de recueil de données, d'évaluation des répercussions du problème et d'aide à la mesure du succès de chaque intervention. Par conséquent, la surveillance et la recherche et innovation font partie intégrante de toute stratégie d'atténuation multidimensionnelle.

Il existe également des occasions de limiter les conséquences de la RAM au-delà du secteur de la santé, du secteur animalier et des gouvernements. Guidée et encouragée par les campagnes de santé publique, l'ensemble de la population canadienne peut améliorer ses pratiques de lavage des mains et de préparation des aliments, se faire vacciner, avoir des pratiques sexuelles plus sécuritaires et apporter d'autres changements à son comportement afin de prévenir la propagation des infections. Elle peut également elle-même participer à la gestion, en demandant à son médecin ou à son vétérinaire de prescrire des antimicrobiens seulement lorsque c'est nécessaire.

La RAM est une tragédie des biens communs mondiale. Chaque pays utilise des antimicrobiens pour améliorer la santé humaine et animale, mais cette utilisation contribue à la propagation de bactéries résistantes et à l'affaiblissement de l'efficacité antimicrobienne partout sur la planète (McLean et Dye, 2018). La dichotomie entre le bénéfice individuel et le coût mondial peut conduire à la surutilisation des antimicrobiens et au sacrifice de la santé humaine et animale planétaire, lorsque des pays priorisent leur propre économie et la santé de leurs citoyens. Le problème est encore plus délicat dans les pays utilisant des antimicrobiens à grande échelle et qui se caractérisent par une densité de population très élevée et un faible développement économique et social (Laxminarayan *et al.*, 2013). En fait, l'accroissement des dépenses de santé résultant de la RAM devrait être plus intense dans les pays à faibles et moyens revenus (Ahmed *et al.*, 2018).

Comme aucun pays ne peut gérer la RAM seul, ce défi demande une action mondiale coordonnée. Dans son *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens* de 2015, l'OMS fait précisément appel à la collaboration internationale pour établir des réseaux de surveillance, mettre en vigueur des codes de pratique médicale et vétérinaire, mettre sur pied des équipes d'inspection chargées de surveiller la qualité des médicaments et encourager la recherche et l'innovation sur les médicaments, les technologies et les pratiques médicales et industrielles (OMS, 2015). Comme les autres pays de l'OCDE, le Canada a approuvé le plan de l'OMS a élaboré le Cadre pancanadien (ASPC, 2017d). Mais il se trouve en milieu de peloton au sein de l'OCDE en ce qui concerne l'UAM, la RAM et les efforts d'atténuation (OCDE, 2018a). En tant que pays scientifiquement et économiquement avancé, le Canada à l'occasion — et l'obligation — de jouer un rôle significatif dans cet effort mondial coordonné, et d'aider à réduire l'UAM, à améliorer la surveillance et à stimuler l'innovation.

7

Conclusion

- **Principales constatations**
- **Le temps est venu d'agir**

7 Conclusion

Ce rapport fait état des constatations d'un comité d'experts interdisciplinaire formé pour répondre à une question urgente et importante : *Quelles sont les incidences socioéconomiques de la résistance aux antimicrobiens sur les Canadiens et sur leur système de santé?* Pour répondre à son mandat, le comité a utilisé plusieurs approches. Il a notamment étudié les données probantes présentes dans les publications sur l'utilisation des antimicrobiens (UAM), la résistance aux antimicrobiens (RAM) et les coûts associés aux infections, effectué une estimation détaillée des effets sur la morbidité et la mortalité actuelle des infections résistantes au Canada aujourd'hui et employé un modèle économique pour évaluer les incidences économiques futures de la résistance. Dans ce chapitre, il résume ses principales constatations et met l'accent sur l'importance de prendre immédiatement des mesures pour s'attaquer à la RAM.

7.1 PRINCIPALES CONSTATATIONS

Les antimicrobiens sont un élément essentiel de la vie contemporaine au Canada, ils sont le fondement des soins de santé moderne et jouent un rôle crucial en agriculture. Ils ont réduit la charge de maladies infectieuses, permis des interventions médicales courantes — comme la césarienne, le remplacement d'articulation et l'amygdalectomie — et amélioré la productivité agricole. Si leur valeur économique complète est difficile à quantifier, selon les simulations modèles du comité, ils ont sauvé au moins 17 000 vies et permis d'économiser 2,6 millions de jours d'hospitalisation en 2018, contribuant à hauteur de 6,1 milliards de dollars à l'économie canadienne.

Les antimicrobiens sont indispensables, mais ceux utilisés dans les soins de santé et en agriculture ainsi que ceux que l'on retrouve dans l'environnement à la suite de processus tels que le ruissellement à partir des fermes et le traitement des égouts contribuent à la RAM. Si toutes les utilisations d'antimicrobiens contribuent à la résistance, la mauvaise utilisation et l'utilisation excessive dans tous les secteurs ont aggravé le problème. Le comité d'experts a donc décidé d'examiner le problème de la RAM par le biais du concept « Une seule santé », qui admet la nature interconnectée de la RAM, qu'il n'y a pas d'avantages à blâmer quiconque entre la médecine et l'agriculture et qu'une approche globale est nécessaire pour régler le problème, aujourd'hui comme demain.

Il a décidé également d'examiner les incidences de la RAM sur la santé et l'économie à partir de syndromes cliniques importants. À l'aide de cette approche, il a estimé les caractéristiques épidémiologiques (incidence, taux de résistance, morbidité et mortalité) des infections résistantes liées à dix syndromes

englobant la majorité des infections résistantes au Canada. Ces syndromes sont les infections gastro-intestinales bactériennes (IGB), les infections sanguines, les infections à *Clostridium difficile* (ICD), les infections intra-abdominales (IIA), les infections musculosquelettiques (IMS), la pneumonie, les infections transmises sexuellement (ITS), les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), la tuberculose et les infections des voies urinaires (IVU).

La RAM a déjà des effets négatifs substantiels sur la santé au Canada, qui sont inégalement répartis entre les groupes sociodémographiques.

La RAM n'est pas seulement un problème pour les futures générations; elle a déjà des répercussions sur les gens partout au Canada. Des estimations épidémiologiques des 10 syndromes cliniques importants permettent au comité d'experts d'estimer que la résistance aux antimicrobiens de première ligne est déjà d'environ 26 % et qu'il y a eu plus de 250 000 cas d'infection résistante en 2018. Peut-être le chiffre le plus significatif, le comité estime qu'en 2018 plus de 14 000 décès au Canada ont été causés par des infections résistantes. De plus, environ 5 400 de ces décès, soit presque 15 par jour, sont directement attribuables à la RAM (c.-à-d. qu'ils ne se seraient pas produits si les personnes avaient contracté une infection sensible au traitement aux antibiotiques de première ligne).

Les incidences négatives sur la santé de la RAM sont substantielles, mais la charge de la résistance n'est pas supportée également dans toute la population canadienne. En effet, certains groupes sont plus à risque de contracter une infection résistante. Dans de nombreux cas, la contraction d'une infection résistante découle d'un contact avec le système de santé, les personnes atteintes d'un cancer ou d'un autre problème de santé présentent donc un plus grand risque. De plus, le risque d'infection est supérieur pour les personnes dont le système immunitaire est fragilisé ou affaibli, comme les très jeunes et les personnes âgées.

D'autres groupes démographiques sont également plus à risque de souffrir d'une infection résistante. Par exemple, il est reconnu que certaines situations qui contribuent au risque de contracter une infection résistante, comme le fait de vivre dans un logement surpeuplé et l'accès inadéquat à de l'eau propre, sont plus fréquentes dans les communautés autochtones. D'autres personnes vivant dans des lieux surpeuplés, comme les personnes résidant dans des refuges pour sans-abri ou à très faibles revenus, présentent également des risques plus élevés que la population en général. En outre, certains comportements accroissent le risque de RAM, comme les pratiques sexuelles risquées, le trouble de l'usage de substances, la participation à certains sports et la possession d'un animal de compagnie.

Les voyages et le commerce internationaux font de la RAM un problème mondial Les personnes qui voyagent à l'étranger peuvent ramener des microbes résistants au Canada, qu'elles présentent des symptômes d'infection ou pas. Les voyages dans des régions dans lesquelles les microbes résistants sont plus courants sont donc un important facteur de risque de contracter une infection résistante.

La RAM impose un fardeau financier élevé au système de santé canadien, il a coûté environ 1,4 milliard de dollars en 2018. Si le taux de résistance passe à 40 % d'ici à 2050, on estime que les coûts cumulatifs de la RAM pour le système de santé seront de 120 milliards de dollars.

Les infections résistantes sont associées à des coûts supplémentaires pour le système de santé canadien. Chaque infection résistante concernant les 10 syndromes cliniques importants qui se traduit par une hospitalisation coûte en soins hospitaliers environ 18 000 $. Ce sont les infections résistantes les plus courantes — celles qui mènent à des IPTM, à des IVU et à des IIA — qui imposent le fardeau financier le plus élevé au système de santé.

Les coûts des soins pour des infections résistantes sont déjà importants; ils représentent environ 0,6 % des dépenses nationales en santé, soit l'équivalent des dépenses hospitalières de Terre-Neuve-et-Labrador. Le coût de la RAM devrait encore augmenter à mesure de la hausse de sa prévalence. Si la résistance aux antimicrobiens de première ligne devait lentement augmenter à 40 % d'ici à 2050, la RAM coûterait au système de santé 8 milliards de dollars par année, soit à peu près l'équivalent de l'ensemble des frais d'hôpital du Canada atlantique. Même si le taux de résistance demeurait à son niveau actuel, la RAM coûterait encore 6 milliards de dollars par année d'ici à 2050. Le comité d'experts constate qu'une telle augmentation des coûts concernant une seule dimension des soins de santé créerait des contraintes financières et pourrait conduire à des réductions des dépenses dans d'autres soins ou d'autres services gouvernementaux.

La RAM a un effet négatif non négligeable sur l'économie. On estime qu'elle a entraîné une réduction du PIB du Canada de 2 milliards de dollars en 2018 et d'ici à 2050, l'accroissement des taux de résistance pourrait faire perdre à l'économie entre 13 et 21 milliards de dollars par année.

L'économie canadienne est déjà touchée négativement par RAM, au-delà des coûts pour le système de santé qui lui sont directement attribuables. Le comité d'experts a estimé les incidences de la RAM sur l'économie canadienne

au moyen d'un modèle économique quantitatif qui a évalué les effets de la mortalité et de la morbidité sur la main-d'œuvre et sur le PIB. Le modèle a permis de constater que les secteurs d'activité les plus affectés par la RAM sont ceux qui sont les plus exigeants en main-d'œuvre, soit la récréation et la culture, le transport et les services publics. Comme pour les coûts de santé, l'ampleur de ces incidences économiques ne fera que croître à mesure que le taux de RAM augmentera.

La réduction du PIB du Canada due à la RAM a été de 0,13 % en 2018, soit l'équivalent du tiers de la valeur du secteur national de la fabrication des véhicules à moteur. Si les taux de résistance devaient atteindre 40 % en 2050, le PIB du Canada diminuerait de 21 milliards de dollars cette année-là. Globalement, les baisses économiques annuelles provoquées par la RAM signifieraient pour l'économie canadienne une perte de plus de 388 milliards de dollars au cours des 30 prochaines années. Même si le taux de résistance demeurait à son niveau actuel, l'économie perdrait encore 13 milliards de dollars par année d'ici à 2050.

Les projections concernant les coûts économiques et les coûts pour les soins de santé de la RAM mettent en évidence le décalage temporel existant entre la cause et les effets de la résistance. La RAM est un problème croissant, et l'inaction d'aujourd'hui ne fait qu'aggraver les répercussions futures.

L'accroissement de la RAM aura des incidences sociales directes et indirectes qui pourraient inclure une réduction du capital social, de la qualité de vie et de la confiance, et de plus grandes inégalités.

La RAM ne ressemble pas aux autres crises sanitaires que le Canada a déjà connues. Il est donc impossible de pleinement prévoir la nature et l'ampleur de toutes les incidences sociales de son augmentation. Malgré cela, il est clair que ces incidences seront significatives et étendues.

Un éventail d'incidences sociales découleront directement et indirectement des mesures mises en place en raison de la hausse de la résistance. Une importante catégorie de mesures pourrait être la modification de la prestation des soins de santé, par exemple la réduction des interventions chirurgicales non urgentes devant l'augmentation des risques d'infection découlant de l'incapacité d'employer des antimicrobiens prophylactiques. La diminution du nombre d'interventions chirurgicales entraînerait une baisse de la qualité de vie des personnes atteintes de certaines maladies et de certains problèmes chroniques, comme les douleurs articulaires, qui ne peuvent être atténuées que par un remplacement de l'articulation.

La mise en œuvre de mesures de santé publique nationale et internationale pour contenir les effets de la RAM pourrait aussi avoir des effets sociaux négatifs. Ces mesures pourraient inclure une surveillance supplémentaire, l'isolement des personnes infectées par des microbes résistants et la mise en quarantaine des gens exposés à de tels microbes et des restrictions de voyage. Bien que ces mesures soient intéressantes, il peut être difficile de trouver un équilibre entre l'atténuation de la RAM et la perte de libertés, l'augmentation de la peur et la réduction de la qualité de vie qu'elles causeraient. L'augmentation de la surveillance peut porter atteinte au droit à la vie privée et stigmatiser involontairement certaines communautés géographiques ou ethniques. De plus, les personnes isolées et mises en quarantaine peuvent être stigmatisées en plus de risquer de perdre des revenus et de souffrir de solitude alors qu'elles ont à composer avec les peurs associées à la contraction d'une infection. Enfin, les restrictions de voyage peuvent nuire à la qualité de vie et à l'appartenance sociale des personnes qui souhaitent visiter des régions auxquelles ces restrictions s'appliquent, alors que les avis déconseillant de se rendre au Canada auraient des répercussions sociales et économiques importantes en raison de la baisse du tourisme et de la participation à l'économie (p. ex. manger au restaurant).

La façon la plus efficace de lutter contre la RAM est de suivre une approche multidimensionnelle qui coordonne les initiatives concernant les quatre stratégies d'atténuation clés : surveillance, prévention et contrôle des infections (PCI), gestion et recherche et innovation.

Si les coûts pour la santé et les coûts économiques de la RAM sont élevés, les avantages possibles des mesures visant à réduire les infections résistantes le sont tout autant. D'après le modèle du comité d'experts, une intervention qui réduirait le taux d'infection de 33 % permettrait de sauver de 120 000 à 200 000 vies et d'économiser de 117 à 177 milliards de dollars de PIB entre 2020 et 2050 si la résistance demeurait à 26 % ou atteignait 40 %, respectivement.

Un élément essentiel de l'atténuation est la surveillance, car un portrait clair de l'état actuel de l'UAM et de la RAM au Canada permettrait une utilisation ciblée des ressources. Les données limitées sur les pathogènes prioritaires, sur l'UAM dans le nord du Canada et sur la RAM chez les animaux, ainsi que l'absence de cadre fédéral, provincial et territorial efficace pour la coordination du recueil et de l'échange de données, entrave les efforts actuels de surveillance au pays.

En réduisant le taux d'infection, les pratiques de PCI peuvent avoir une action importante sur la transmission et la propagation des infections résistantes, à la condition qu'elles bénéficient des ressources adéquates et qu'elles soient

entièrement mises en œuvre. Les pratiques de PCI bénéfiques ayant un vaste impact sont l'hygiène des mains, le nettoyage adéquat des installations et des dispositifs, la prévention et contrôle des infections en hôpital, la surveillance des processus et des résultats, l'embauche de personnel soignant et la réduction des taux d'occupation. Le suivi de bonnes pratiques de PCI dans les établissements de soins (p. ex. protocoles de nettoyage et bonnes pratiques de lavage des mains) permet de limiter l'occurrence et la propagation des infections.

Les initiatives de gestion promouvant l'utilisation judicieuse des antimicrobiens en santé humaine et en agriculture freinent la hausse des taux de résistance et donc, limitent la propagation de la RAM. Il s'agit, par exemple, de veiller à ce que les bonnes pratiques de médecine soient suivies — particulièrement dans les hôpitaux — et d'offrir à la population des messages et une éducation cohérents. Des progrès ont été réalisés dans le secteur agricole, ce qui prouve que les changements sont possibles. Alors que l'agriculture représentait plus des trois quarts de l'UAM au Canada en 2016, le gouvernement fédéral a interdit l'utilisation des antimicrobiens important sur le plan médical (AIM) pour la stimulation de la croissance en 2018 et, pour la première fois, a obligé que toute UAM sur les animaux destinés à l'alimentation fasse l'objet d'une ordonnance de vétérinaire.

Si les interventions connues peuvent avoir des répercussions importantes et immédiates sur la réduction des effets de la RAM, la recherche et l'innovation sont également fondamentales. Ceci inclut directement la mise au point de nouvelles thérapies pour traiter les infections résistantes, mais également les innovations visant à réduire les taux d'infection, comme les vaccins et les améliorations de la PCI, de la gestion et de la surveillance. Les avantages susceptibles de découler de la recherche et l'innovation concernent, par exemple, de nouvelles thérapies antimicrobiennes et de nouveaux vaccins, le microbiome, les pratiques hospitalières, les diagnostics rapides, l'analyse des données, les technologies médicales, les nanotechnologies et l'agriculture cellulaire.

7.2 LE TEMPS EST VENU D'AGIR

La RAM est à la fois un problème de santé et un problème mondial. Aucun secteur en particulier n'en est responsable, aucune partie du monde n'est immunisée contre elle et il n'y a pas de solution unique pour résoudre les défis posés par les microbes résistants. De plus, il y a un décalage temporel entre la cause et les effets de la RAM : l'UAM à un endroit aujourd'hui peut provoquer des infections résistantes à un autre endroit demain. Le Canada et le monde entier subissent déjà les répercussions négatives de la RAM; si l'inaction actuelle

perdure, les répercussions ne feront que s'aggraver avec l'augmentation de la résistance. Le caractère planétaire du problème de la RAM a été reconnu par les Nations Unies, qui ont affirmé qu'elle représentait une menace fondamentale à long terme pour le monde entier (ONU, 2016). Le Canada à l'occasion de tirer parti de son passé en matière d'innovation sanitaire mondiale en devenant un élément moteur de la lutte contre les défis posés par la RAM, qui bénéficierait non seulement au Canada, mais à tous les pays du monde.

Les estimations économiques et sanitaires effectuées par le comité d'experts ne devaient toutefois pas être regardées comme des chiffres exacts. La précision des calculs est limitée par les lacunes dans les données disponibles et par la nécessité de formuler certaines hypothèses. Cela dit, la méthodologie suivie par le comité et son modèle sont rigoureux, les estimations qui en résultent devraient être considérées comme représentatives des types d'incidences que l'augmentation de la RAM pourrait avoir sur le Canada. Le manque de précision ne devrait pas empêcher d'agir, car l'ampleur de ces estimations est alarmante et envoie un signal fort pour des investissements et une coopération à l'échelle mondiale.

Le Canada a connu peu de crises sanitaires de cette ampleur dans son histoire. Si la croissance de la RAM n'est pas ralentie et si des mesures pour limiter ses effets ne sont pas prises, le pays aura beaucoup changé dans quelques décennies. De plus en plus de personnes décéderont à cause d'infections qui étaient autrefois guérissables et l'économie souffrira des maladies et de ces décès. De vastes répercussions sociales se produiront, comme l'accroissement des inégalités et la stigmatisation des personnes les plus susceptibles d'être infectées. Il est à présent temps d'agir.

Références

Références

Aarestrup, 2015 – Aarestrup, F. M. « The livestock reservoir for antimicrobial resistance: A personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward », *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 370, n°1670, p. 20140085.

Abraha *et al.*, 2018 – Abraha, M., D. Egli-Gany et N. Low. « Epidemiological, behavioural, and clinical factors associated with antimicrobial-resistant gonorrhoea: A review », *F1000Research*, vol. 7, n°400, p. 1-11.

Achiam *et al.*, 2011 – Achiam, C. C., C. M. Fernandes, S. L. McLeod, M. I. Salvadori, M. John, J. A. Seabrook,…Z. Hussain. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections presenting to the emergency department of a Canadian academic health care center », *European Journal of Emergency Medicine*, vol. 18, n°1, p. 2-8.

ACIA, 2018 – Agence canadienne d'inspection des aliments. *Programme de reconnaissance de la salubrité des aliments*. Adresse : http://www.inspection.gc.ca/aliments/directives-archivees-sur-les-aliments/systemes-de-production-d-aliments-salubres/programme-d-amelioration-de-la-salubrite-des-alime/programme-de-reconnaissance/fra/1299860970026/1299861042890 (consulté en février 2019).

ACMV, s.d. – Association canadienne des médecins vétérinaires. *Surveillance vétérinaire de l'utilisation des antimicrobiens – Un cadre de travail pancanadien pour les normes professionnelles régissant les médecins vétérinaires*, Ottawa, ON, ACMV.

Adam *et al.*, 2007 – Adam, H., A. McGeer et A. Simor. « Fatal case of post-influenza, community-associated MRSA pneumonia in an Ontario teenager with subsequent familial transmission », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 33, n°4, p. 45-48.

Affleck *et al.*, 2013 – Affleck, A., P. Parks, A. Drummond, B. H. Rowe et H. J. Ovens. « Emergency department overcrowding and access block », *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 15, n°6, p. 359-370.

Aguiar *et al.*, 2016 – Aguiar, A., B. Narayanan et R. McDougall. « An overview of the GTAP 9 data base », *Journal of Global Economic Analysis*, vol. 1, n°1, p. 181-208.

Ahmed *et al.*, 2018 – Ahmed, S. A., E. Baris, D. S. Go, H. Lofgren, I. Osorio-Rodarte et K. Thierfelder. « Assessing the global poverty effects of antimicrobial resistance », *World Development*, vol. 111, p. 148-160.

Ahmed-Bentley *et al.*, 2013 – Ahmed-Bentley, J., A. U. Chandran, A. M. Joffe, D. French, G. Peirano et J. D. Pitout. « Gram-negative bacteria that produce carbapenemases causing death attributed to recent foreign hospitalization », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 57, n°7, p. 3085-3091.

AIIC, 2017 – Association des infirmières et informiers du Canada. *La résistance aux antimicrobiens au Canada : Mémoire présenté au Comité permanent de la santé*, Ottawa, ON, AIIC.

Albrich *et al.*, 2004 – Albrich, W. C., D. L. Monnet et S. Harbarth. « Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10, n°3, p. 514-517.

Alirol *et al.*, 2017 – Alirol, E., T. E. Wi, M. Bala, M. L. Bazzo, X.-S. Chen, C. Deal,…M. Balasegaram. « Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines », *PLOS Medicine*, vol. 14, n°7, p. e1002366.

Allen *et al.*, 1999 – Allen, U. D., N. MacDonald, L. Fuite, F. Chan et D. Stephens. « Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 160, n°10, p. 1436-1440.

Al-Nammari *et al.*, 2007 – Al-Nammari, S. S., P. Bobak et R. Venkatesh. « Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis », *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, vol. 127, n°7, p. 537-542.

Al-Rawahi *et al.*, 2008 – Al-Rawahi, G. N., A. G. Schreader, S. D. Porter, D. L. Roscoe, R. Gustafson et E. A. Bryce. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among injection drug users: Six years later », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 46, n°2, p. 477-479.

Altapure, 2019 – Altapure. *Why Altapure?* Adresse : https://altapure.com/products/ap-4/ (consulté en avril 2019).

Alvarez et Romani, 2017 – Alvarez, E. C. et J. R. Romani. « Measuring social capital: Further insights », *Gaceta Sanitaria*, vol. 31, n°1, p. 57-61.

Andermann, 2017 – Andermann, A. « Outbreaks in the age of syndemics: New insights for improving Indigenous health », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 43, n°6, p. 125-132.

Anderson *et al.*, 2012 – Anderson, J. L., R. J. Edney et K. Whelan. « Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease », *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 36, p. 503-516.

Andersson et Hughes, 2010 – Andersson, D. I. et D. Hughes. « Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 8, p. 260-271.

Armstrong *et al.*, 1999 – Armstrong, G. L., L. A. Conn et R. W. Pinner. « Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century », *JAMA*, vol. 281, n°1, p. 61-66.

Armstrong *et al.*, 2005 – Armstrong, S. M., B. T. Hargrave et K. Haya. « Antibiotic use in finfish aquaculture: Modes of action, environmental fate, and microbial resistance », *The Handbook of Environmental Chemistry*, vol. 5, n°M, p. 341-357.

Arnold et Straus, 2005 – Arnold, S. R. et S. E. Straus. « Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 4, p. CD003539.

Arrieta *et al.*, 2015 – Arrieta, M.-C., L. T. Stiemsma, P. A. Dimitriu, L. Thorson, S. Russell, S. Yurist-Doutsch,…B. B. Finlay. « Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma », *Science Translational Medicine*, vol. 7, n°307, p. 307ra152.

Asempa et Nicolau, 2017 – Asempa, T. E. et D. P. Nicolau. « *Clostridium difficile* infection in the elderly: An update on management », *Clinical Interventions in Aging*, vol. 12, p. 1799-1809.

AsepticSystems, 2019 – AsepticSystems. *How It Works*. Adresse : http://asepticsystems.co.nz/how-it-works/ (consulté en avril 2019).

Asgedom *et al.*, 2018 – Asgedom, S. W., M. Teweldemedhin et H. Gebreyesus. « Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis and associated factors in Ethiopia: A systematic review », *Journal of Pathogens*, vol. 2018, p. 7104921.

ASPC, 2005 – Agence de santé publique du Canada. « Surveillance de Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline dans les hôpitaux canadiens - Bilan du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales », *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 31, n°3, p. 33-40.

ASPC, 2010 – Agence de santé publique du Canada. *Ressources essentielles pour un programme efficace de prévention et de lutte contre les infections : Assurer la sécurité des patients - Document de travail*. Adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/guide/ps-sp/pdf/ps-sp-fra.pdf (consulté en juin 2019).

ASPC, 2012 – Agence de santé publique du Canada. *Pratiques en matière d'hygiène des mains dans les milieux de soins*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2013 – Agence de santé publique du Canada. *Rapport de l'administrateur en chef de la santé publique sur l'état de la santé publique au Canada, 2013 – Les infections transmissibles sexuellement – Une préoccupation constante pour la santé publique*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2014a – Agence de santé publique du Canada. *Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2011*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2014b – Agence de santé publique du Canada. *Résistance et recours aux antimicrobiens au Canada : cadre d'action fédéral*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2015 – Agence de santé publique du Canada. *Plan d'action fédéral sur la résistance et le recours aux antimicrobiens au Canada : prolongement du cadre d'action fédéral*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2016a – Agence de santé publique du Canada. *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens – Rapport de 2016*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2016b – Agence de santé publique du Canada. *Pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les milieux de soins*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2017a – Agence de santé publique du Canada. *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens - Rapport de 2017*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2017b – Agence de santé publique du Canada. « Cadre d'action pancanadien sur la résistance aux antimicrobiens et l'utilisation des antimicrobiens », *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 43, n°11, p. 217-219.

ASPC, 2017c – Agence de santé publique du Canada. *Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2013-2014*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2017d – Agence de santé publique du Canada. *La tuberculose : La résistance aux antituberculeux au Canada – 2015*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2018a – Agence de santé publique du Canada. *Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens - Mise à jour 2018*, Ottawa, ON, ASPC.

ASPC, 2018b – Agence de santé publique du Canada. *Fiche de renseignements sur le Clostridium difficile (C. difficile)*. Adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/fiche-renseignements-clostridium-difficile-difficile.html (consulté en mai 2019).

Austin *et al.*, 1999 – Austin, D. J., K. G. Kristinsson et R. M. Anderson. « The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 96, p. 1152-1156.

Banque mondiale, 2017 – Banque mondiale. *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*, Washington, DC, Banque moindiale.

Baptista *et al.*, 2018 – Baptista, P. V., M. P. McCusker, A. Carvalho, D. A. Ferreira, N. M. Mohan, M. Martins et A. R. Fernandes. « Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria: «A Battle of the Titans» », *Frontiers in Microbiology*, vol. 9, p. 1441-1441.

Barbut et Petit, 2001 – Barbut, F. et J. C. Petit. « Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 7, n°8, p. 405-410.

Bartlett *et al.*, 2013 – Bartlett, J. G., D. N. Gilbert et B. Spellberg. « Seven ways to preserve the miracle of antibiotics », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, n°10, p. 1445-1450.

Bassetti et Battegay, 2004 – Bassetti, S. et M. Battegay. « *Staphylococcus aureus* infections in injection drug users: Risk factors and prevention strategies », *Infection*, vol. 32, n°3, p. 163-169.

Bassetti *et al.*, 2017 – Bassetti, M., A. Carnelutti et M. Peghin. « Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections », *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 15, n°1, p. 55-65.

Bassetti *et al.*, 2018 – Bassetti, M., E. Righi, A. Vena, E. Graziano, A. Russo et M. Peghin. « Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria », *Current Opinion in Critical Care*, vol. 24, n°5, p. 385-393.

Bavestrello et Cabello, 2011 – Bavestrello, F. L. et M. A. Cabello. « Community antibiotic consumption in Chile, 2000-2008 », *Revista Chilena de Infectologia*, vol. 258, p. 107-112.

Bavestrello *et al.*, 2002 – Bavestrello, F. L., A. Cabello et D. Casanova. « Impact of regulatory measures in the trends of community consumption of antibiotics in Chile », *Revista medica de Chile*, vol. 130, p. 1265-1272.

Bello-Chavolla *et al.*, 2018 – Bello-Chavolla, O. Y., J. P. Bahena-Lopez, P. Garciadiego-Fosass, P. Volkow, A. Garcia-Horton, C. Velazquez-Acosta et D. Vilar-Compte. « Bloodstream infection caused by *S. aureus* in patients with cancer: A 10-year longitudinal single-center study », *Supportive Care in Cancer*, vol. 26, n°12, p. 4057-4065.

Berendonk *et al.*, 2015 – Berendonk, T. U., C. M. Manaia, C. Merlin, D. Fatta-Kassinos, E. Cytryn, F. Walsh,…J. L. Martinez. « Tackling antibiotic resistance: The environmental framework », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 13, p. 310-317.

Berenger *et al.*, 2016 – Berenger, B. M., K. Doucette et S. W. Smith. « Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period », *Transplant Infectious Disease*, vol. 18, n°2, p. 183-190.

Berg et Cassells, 1990 – Berg, R. L. et J. S. Cassells. « Risk Factors for Infection in the Elderly », dans, *The Second Fifty Years: Promoting Health and Preventing Disability*, Washington, DC, National Academy Press.

Berge *et al.*, 2009 – Berge, A. C., D. A. Moore, T. E. Besser et W. M. Sischo. « Targeting therapy to minimize antimicrobial use in preweaned calves: Effects on health, growth, and treatment costs », *Journal of Dairy Science*, vol. 92, n°9, p. 4707-4714.

Bergeron *et al.*, 2000 – Bergeron, M. G., D. Ke, C. Ménard, F. J. François, M. Gagnon, M. Bernier,…W. D. Fraser. « Rapid Detection of Group B Streptococci in Pregnant Women at Delivery », *New England Journal of Medicine*, vol. 343, n°3, p. 175-179.

Bernard *et al.*, 2018 – Bernard, L., A. Biron, G. Lavigne, J. Frechette, A. Bernard, J. Mitchell et M. Lavoie-Tremblay. « An exploratory study of safety culture, biological risk management and hand hygiene of healthcare professionals », *Journal of Advanced Nursing*, vol. 74, n°4, p. 827-837.

Beutels *et al.*, 2009 – Beutels, P., N. Jia, Q.-Y. Zhou, S. R., W.-C. Cao et S. J. de Vlas. « The economic impact of SARS in Beijing, China », *Tropical Medicine and International Health*, vol. 14, p. 85-91.

Biadglegne *et al.*, 2015 – Biadglegne, F., A. C. Rodloff et U. Sack. « Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: A hidden epidemic », *Epidemiology and Infection*, vol. 143, n°5, p. 887-900.

Biehl *et al.*, 2016 – Biehl, L. M., M. Schmidt-Hieber, B. Liss, O. A. Cornely et M. J. Vehreschild. « Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective », *Critical Reviews in Microbiology*, vol. 42, n°1, p. 1-16.

Bish et Michie, 2010 – Bish, A. et S. Michie. « Demographic and attitudinal determinants of protective behaviours during a pandemic: A review », *British Journal of Health Psychology*, vol. 15, n°Pt 4, p. 797-824.

Blackwell *et al.*, 2018 – Blackwell, C., D. Goya-Tocchetto et Z. Sturman. « Nudges in the restroom: How hand-washing can be impacted by environmental cues », *Journal of Behavioral Economics for Policy*, vol. 2, n°2, p. 41-47.

Blank et Daskalakis, 2018 – Blank, S. et D. C. Daskalakis. « *Neisseria gonorrhoeae* — Rising infection rates, dwindling treatment options », *New England Journal of Medicine*, vol. 379, n°19, p. 1795-1797.

Bloomfield et Riley, 2016 – Bloomfield, L. E. et T. V. Riley. « Epidemiology and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A narrative review », *Infectious Diseases and Therapy*, vol. 5, n°3, p. 231-251.

Bohnert et Dion, 2013 – Bohnert, N. et P. Dion. *Projections démographiques pour le Canada (2013 à 2063), les provinces et les territoires (2013 à 2038) : rapport technique sur la méthodologie et les hypotheses*, Ottawa, ON, Statistique Canada.

Borgundvaag *et al.*, 2013 – Borgundvaag, B., W. Ng, B. Rowe et K. Katz. « Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections in patients presenting to Canadian emergency departments », *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 15, n°3, p. 141-160.

Boyle et Zembower, 2015 – Boyle, D. P. et T. R. Zembower. « Epidemiology and management of emerging drug-resistant Gram-negative bacteria: Extended-spectrum beta-lactamases and beyond », *Urologic Clinics of North America*, vol. 42, n°4, p. 493-505.

Bradford *et al.*, 2016 – Bradford, L. E. A., L. A. Bharadwaj, U. Okpalauwaekwe et C. L. Waldner. « Drinking water quality in Indigenous communities in Canada and health outcomes: A scoping review », *International Journal of Circumpolar Health*, vol. 75, n°1, p. 32336.

Bradsher et Altman, 2003 – Bradsher, K. et L. Altman. « Isolation, an Old Medical Tool, Has SARS Fading ». *The New York Times* (21 juin).

Braun et Kahanov, 2018 – Braun, T. et L. Kahanov. « Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection rates and management among student-athletes », *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 50, n°9, p. 1802-1809.

Brewer *et al.*, 2007 – Brewer, N. T., G. B. Chapman, F. X. Gibbons, M. Gerrard, K. D. McCaul et N. D. Weinstein. « Meta-analysis of the relationship between risk perception and health behavior: The example of vaccination », *Health Psychology*, vol. 26, n°2, p. 136-145.

Bronzwaer *et al.*, 2002 – Bronzwaer, S. L. A. M., O. Cars, U. Buchholz, S. Molstad, W. Goettsch, I. K. Veldhuijzen,…J. E. Degener. « The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n°3, p. 278-282.

Brown, 2003 – Brown, D. « Sick of Quarantine in Toronto ». *Washington Post* (3 juin).

Brown et Wright, 2016 – Brown, E. D. et G. D. Wright. « Antibacterial drug discovery in the resistance era », *Nature*, vol. 529, p. 336-343.

Buick *et al.*, 2015 – Buick, S., A. M. Joffe, T. G et J. Conly. « A consensus development conference model for establishing health policy for surveillance and screening of antimicrobial-resistant organisms », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 60, n°7, p. 1095-1101.

Burnham *et al.*, 2017 – Burnham, C.-A. D., J. Leeds, P. Nordmann, J. O'Grady et J. Patel. « Diagnosing antimicrobial resistance », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 15, p. 697.

Burridge *et al.*, 2010 – Burridge, L., J. S. Weis, F. Cabello, J. Pizarro et K. Bostick. « Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects », *Aquaculture*, vol. 306, n°1, p. 7-23.

Butler *et al.*, 2010 – Butler, A. M., M. A. Olsen, L. R. Merz, R. M. Guth, K. F. Woeltje, B. C. Camins et V. J. Fraser. « Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 31, n°1, p. 28-35.

Cabello *et al.*, 2013 – Cabello, F., H. Godfrey, A. Tomova, L. Ivanova, H. Dolz, A. Millanao et A. Buschmann. « Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health », *Environmental Microbiology*, vol. 15, n°7, p. 1917-1942.

CAC, 2018 – Conseil des académies canadiennes. *Rivaliser dans une économie mondiale axée sur l'innovation : L'état de la R-D au Canada*, Ottawa, ON, Comité d'experts sur l'état de la science et de la technologie et de la recherche-développement industrielle au Canada, CAC.

Cahill et Prendergast, 2016 – Cahill, T. J. et B. D. Prendergast. « Infective endocarditis », *Lancet*, vol. 387, n°10021, p. 882-893.

Cameron et McAllister, 2016 – Cameron, A. et T. A. McAllister. « Antimicrobial usage and resistance in beef production », *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 7, n°1, p. 68.

Campbell *et al.*, 2013 – Campbell, R., B. Dean, B. Nathanson, T. Haidar, M. Strauss et S. Thomas. « Length of stay and hospital costs among high-risk patients with hospital-origin *Clostridium difficile*-associated diarrhea », *Journal of Medical Economics*, vol. 16, n°3, p. 440-448.

CANImmunize, 2019 – CANImmunize. *About CANImmunize*. Adresse : https://www.canimmunize.ca/en/about (consulté en avril 2019).

CARB-X, 2018 – CARB-X. *About CARB-X*. Adresse : https://carb-x.org/about/overview/ (consulté en août 2018).

Cars *et al.*, 2008 – Cars, O., L. D. Hogberg, M. Murray, O. Nordberg, S. Sivaraman, C. S. Lundborg,…G. Tomson. « Meeting the challenge of antibiotic resistance », *BMJ*, vol. 337, p. a1438.

Carson et Patrick, 2015 – Carson, M. et D. M. Patrick. « «Do Bugs Need Drugs?» A community education program for the wise use of antibiotics », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 41S-4, p. 5-8.

Cascals-Pascual *et al.*, 2018 – Cascals-Pascual, C., A. Vergara et J. Vila. « Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions », *Human Microbiome Journal*, vol. 9, p. 11-15.

Cassini *et al.*, 2019 – Cassini, A., L. Diaz Hogberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. Skov Simonsen,…Burden of AMR Collaborative Group. « Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, n°1, p. 56-66.

Castillo Neyra *et al.*, 2012 – Castillo Neyra, R., L. Vegosen, M. Davis, L. Price et E. K. Silbergeld. « Antimicrobial-resistant bacteria: An unrecognized work-related risk in food animal production », *Safety and Health at Work*, vol. 3, p. 85-91.

CBOC, 2017 – Conference Board du Canada. *L'avenir des soins aux aînés canadiens : l'offre et la demande en personnel infirmier*, Ottawa, ON, CBOC.

CCPMI, 2004 – Comité consultatif provincial des maladies infectieuses. *Document sur les pratiques exemplaires de gestion de Clostridium difficile*, Toronto, ON, CCPMI.

CCPMI, 2014 – Comité consultatif provincial des maladies infectieuses. *Pratiques exemplaires d'hygiène des mains dans tous les établissements de soins de santé, 4e édition*, Toronto, ON, CCPMI.

CCRA, 2009 – Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. *The Pan-Canadian Stakeholder Consultations on Antimicrobial Resistance*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

CDC, 1997 – Centers for Disease Control and Prevention. « Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin - Japan, 1996 », *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, vol. 46, n°27, p. 624-626.

CDC, 1999 – Centers for Disease Control and Prevention. « Achievements in public health, 1900-1999: Control of infectious diseases », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 48, n°29, p. 621-629.

CDC, 2002 – Centers for Disease Control and Prevention. « *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002 », *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, vol. 51, n°26, p. 565-567.

CDC, 2018 – Centers for Disease Control and Prevention. *Active Bacterial Core surveillance (ABCs)*. Adresse : https://www.cdc.gov/abcs/overview/background.html (consulté en novembre 2018).

CDC, 2019 – Centers for Disease Control and Prevention. *Tuberculosis (TB) Disease: Symptoms and Risk Factors*. Adresse : https://www.cdc.gov/features/tbsymptoms/index.html (consulté en mai 2019).

CE, 2005 – Commission Européenne. *Ban on Antibiotics as Growth Promoters in Animal Feed Enters into Effect*. Adresse : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_en.htm (consulté en juillet 2019).

Chambers, 2001 – Chambers, H. F. « The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, n°2, p. 178-182.

Chandra et Skinner, 2012 – Chandra, A. et J. Skinner. « Technology growth and expenditure growth in health care », *Journal of Economic Literature*, vol. 50, n°3, p. 645-680.

Chaubey *et al.*, 2014 – Chaubey, V. P., J. D. Pitout, B. Dalton, D. B. Gregson, T. Ross et K. B. Laupland. « Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC β-lactamase producing Enterobacteriaceae: An active surveillance cohort in a large centralized Canadian region », *BMC Infectious Diseases*, vol. 14, n°1, p. 647.

Chaulk *et al.*, 2014 – Chaulk, J., M. Carbonneau, H. Qamar, A. Keough, H. J. Chang et M. Ma. « Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: A single-centre experience and summary of existing studies », *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 28, p. 83-88.

Cheah *et al.*, 2013 – Cheah, A., Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP et Spelman D. « Enterococcal bacteraemia: Factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 19, p. 181-189.

Cheng, 2003 – Cheng, M. « Sorry for the Snub: New Jersey Schools Apologize for SARS Episode ». *New York Newsday* (17 mai).

Cheng *et al.*, 2012 – Cheng, A. C., J. Turnridge, P. Colignon, D. Looke, M. Barton et T. Gottlieb. « Control of fluoroquinolone resistance through succesful regulation, Australia », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 18, p. 1453-1460.

Chesson *et al.*, 2018 – Chesson, H. W., R. D. Kirkcaldy, T. L. Gift, K. J. Owusu-Edusei et H. S. Weinstock. « An illustration of the potential health and economic benefits of combating antibiotic-resistant gonorrhea », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 45, n°4, p. 250-253.

CHICA, 2012 – Community and Hospital Infection Control Association-Canada. *CHICA-Canada Practice Recommendations: Cleaning and Disinfection of Non-critical Multi-Use Equipment/Devices in Community Settings*. Adresse : https://ipac-canada.org/photos/custom/OldSite/pdf/CHIG%20Practice%20Recommendations%202012Dec.pdf (consulté en avril 2019).

Cimolai, 2010 – Cimolai, N. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada: A historical perspective and lessons learned », *Canadian Journal of Microbiology*, vol. 56, n°2, p. 89-120.

Clemens *et al.*, 2008 – Clemens, A., K. Halton, N. Graves, A. Pettitt, A. Morton, D. Looke et M. Whitby. « Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: Key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, p. 427-434.

Coenen *et al.*, 2006 – Coenen, S., B. Michiels, D. Rendard, J. Denekens et P. Van Royen. « Antibiotic prescribing for acute cough: The effect of perceived patient demand », *British Journal of General Practice*, vol. 56, p. 183-190.

Cogliani *et al.*, 2011 – Cogliani, C., H. Goossens et C. Greko. « Restricting antimicrobial use in food animals: Lessons from Europe », *Microbe*, vol. 6, n°6, p. 274-279.

Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique, 2003 – Comité national consultatif sur le SRAS et la santé publique. *Leçons de la crise du SRAS – Renouvellement de la santé publique au Canada*, Ottawa, ON, Santé Canada.

Comroe, 1978 – Comroe, J. H. J. « Pay dirt: The story of streptomycin. Part I. From Waksman to Waksman », *American Review of Respiratory Disease*, vol. 117, n°4, p. 773-781.

Conly et Johnston, 2003 – Conly, J. M. et B. L. Johnston. « SARS: A tale of two epidemics », *Canadian Journal of Infectious Diseases*, vol. 14, n°3, p. 147-149.

Cook, 2019 – Cook, S. *At Least 30 Canadians Treated in Mexico at Risk of Potentially Deadly Infection*. Adresse : https://www.ctvnews.ca/health/at-least-30-canadians-treated-in-mexico-at-risk-of-potentially-deadly-infection-1.4297938 (consulté en février 2019).

Cook Medical, 2019 – Cook Medical. *Cook Spectrum® Silicone Minocycline+Rifampin Impregnated PICC*. Adresse : https://www.cookmedical.com/products/ir_picsa_webds/ (consulté en avril 2019).

Cosgrove, 2006 – Cosgrove, S. E. « The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n°2, p. S82-S89.

Cosgrove, 2017 – Cosgrove, E. *Scale Is the Real Barrier for Lab-Grown Meat*. Adresse : https://agfundernews.com/scale-real-barrier-cultured-meat.html? (consulté en avril 2019).

Crobach *et al.*, 2018 – Crobach, M. J. T., J. J. Vernon, V. G. Loo, L. Y. Kong, S. Pechine, M. H. Wilcox et E. J. Kuijper. « Understanding *Clostridium difficile* colonization », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 31, n°2, p. 1-29.

Cromwell, 2002 – Cromwell, G. L. « Why and how antibiotics are used in swine production », *Animal Biotechnology*, vol. 13, n°1, p. 7-27.

Cross *et al.*, 2017 – Cross, E. L. A., R. Tolfree et Kipping, R. « Systematic review of public-targeted communication interventions to improve antibiotic use », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, n°4, p. 975-987.

Crum-Cianflone *et al.*, 2011 – Crum-Cianflone, N. F., A. H. Shadyab, A. Weintrob, D. R. Hospenthal, T. Lalani, G. Collins,…B. K. Agan. « Association of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization with high-risk sexual behaviors in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV) », *Medicine*, vol. 90, n°6, p. 379-389.

CVO, 2017 – Ordre des vétérinaires de l'Ontario. *Veterinary Stewardship of the Responsible Use of Antimicrobial Drugs in Animals*, Guelph, ON, CVO.

CVR, 2015 – Commission de vérité et réconciliation du Canada. *Honorer la vérité, réconcilier pour l'avenir : sommaire du rapport final de la commission de vérité et réconciliation du Canada*, Winnipeg, MB, CVR.

Dalloo *et al.*, 2008 – Dalloo, A., I. Sobol, C. Palacios, M. Mulvey, D. Gravel et L. Panaro. « Investigation of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a remote northern community, Nunavut, Canada », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 34, n°5, p. 1-15.

Daly *et al.*, 2002 – Daly, P., E. A. Bryce et J. Buxton. « Reply to Dr. Charlebois *et al.* (*Clin infect dis* 2002; 34:425-33) », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, n°9, p. 1135.

Damborg *et al.*, 2016 – Damborg, P., E. M. Broens, B. B. Chomel, S. Guenther, F. Pasmans, J. A. Wagenaar,…L. Guardabassi. « Bacterial zoonoses transmitted by household pets: State-of-the-art and future perspectives for targeted research and policy actions », *Journal of Comparative Pathology*, vol. 155, n°1 Suppl 1, p. S27-S40.

Dang *et al.*, 2007 – Dang, H., X. Zhang, L. Song, Y. Chang et G. Yang. « Molecular determination of oxytetracycline-resistant bacteria and their resistance genes from mariculture environments in China », *Journal of Applied Microbiology*, vol. 103, p. 2580-2592.

DANMAP, 2017 – The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. *DANMAP 2017: Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark*, Lyngby, Danemark, DANMAP.

D'Aoust *et al.*, 2017 – D'Aoust, J., R. Battat et T. Bessissow. « Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection », *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, n°27, p. 4986-5003.

Das et Kovesi, 2015 – Das, L. et T. A. Kovesi. « Bronchiectasis in children from Qikiqtani (Baffin) region, Nunavut, Canada », *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 12, n°1, p. 96-100.

Datar, 2018 – Datar, I. *The Future of Food Is Farming Cells, not Cattle*. Adresse : https://qz.com/1383641/the-future-of-food-is-farming-cells-not-cattle/ (consulté en avril 2019).

Davey *et al.*, 2017 – Davey, P., C. A. Marwick, C. L. Scott, E. Charani, K. McNeil, E. Brown,…S. Michie. « Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, p. CD003543.

Davies et Davies, 2010 – Davies, J. et D. Davies. « Origins and evolution of antibiotic resistance », *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 74, n°3, p. 417-433.

Davis *et al.*, 2005 – Davis, D., D. Ryan, G. Sibbald, A. Rachlis, S. Davis, L. Manchul et S. Parikh. « Severe acure respiratory syndrome and the delivery of continuing medical education: Case study from Toronto », *Journal of Continuing Education in the Health Professions*, vol. 24, n°2, p. 76-81.

Davtyan *et al.*, 2014 – Davtyan, M., B. Brown et M. O. Folayan. « Addressing Ebola-related stigma: Lessons learned from HIV/AIDS », *Global Health Action*, vol. 7, n°1, p. 26058.

D'Costa *et al.*, 2011 – D'Costa, V. M., C. E. King, L. Kalan, M. Morar, W. W. L. Sung, C. Schwarz,…G. D. Wright. « Antibiotic resistance is ancient », *Nature*, vol. 477, p. 457-461.

Deckert *et al.*, 2015 – Deckert, A., A. Agunos, B. Avery, C. A. Carson, D. Daignault, R. Finley,…R. Irwin. « CIPARS: A One-Health approach to antimicrobial resistance surveillance », *ISDS Annual Conference Proceedings*, vol. 7, p. e68.

Demczuk *et al.*, 2017 – Demczuk, W., S. Sidhu, M. Unemo, D. M. Whiley, V. G. Allen, J. R. Dillon,…I. Martin. « *Neisseria gonorrhoeae* sequence typing for antimicrobial resistance, a novel antimicrobial resistance multilocus typing scheme for tracking global dissemination of *N. gonorrhoeae* strains », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 55, n°5, p. 1454-1468.

Dervis *et al.*, 1982 – Dervis, K., J. de Melo et S. Robinson. *General Equilibrium Models for Development Policy*. Cambridge, Royaume-Uni, Cambridge University Press.

Diel *et al.*, 2014 – Diel, R., J. Vandeputte, G. de Vries, J. Stillo, M. Wanlin et A. Nienhaus. « Costs of tuberculosis disease in the European Union: A systematic analysis and cost calculation », *European Respiratory Journal*, vol. 43, n°2, p. 554-565.

Dillon *et al.*, 2015 – Dillon, J.-A., R. Parti et S. Thakur. « Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Will infections be untreatable in the future? », *Culture*, vol. 35, n°1, p. 1-8.

Dixon *et al.*, 2004 – Dixon, S., S. McDonald et J. Roberts. *AIDS in Botswana: Evaluating the General Equilibrium Implications of Healthcare Interventions*, Sheffield, Royaume-Uni, University of Sheffield.

Donders *et al.*, 1993 – Donders, G. G., J. Desmyter, D. H. De Wet et F. A. Van Assche. « The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight », *Genitourinary Medicine*, vol. 69, n°2, p. 98-101.

Drummond, 2002 – Drummond, A. « No room at the inn: Overcrowding in Ontario's emergency departments », *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 4, n°2, p. 91-97.

Dubé *et al.*, 2013 – Dubé, E., C. Laberge, M. Guay, P. Bramadat, R. Roy et J. A. Bettinger. « Vaccine hesitancy », *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, vol. 9, n°8, p. 1763-1773.

Dutil *et al.*, 2010 – Dutil, L., R. Irwin, R. Finley, L. K. Ng, B. Avery, P. Boerlin,…A. Desruisseau. « Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 16, n°1, p. 48.

Ebrahim *et al.*, 2005 – Ebrahim, S. H., M. T. McKenna et J. S. Marks. « Sexual behaviour: Related adverse health burden in the United States », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 81, n°1, p. 38-40.

Edelsberg *et al.*, 2008 – Edelsberg, J., A. Berger, S. Schell, R. Mallick, A. Kuznik et G. Oster. « Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections », *Surgical Infections*, vol. 9, n°3, p. 335-347.

Emborg *et al.*, 2001 – Emborg, H., A. K. Ersboll, O. E. Heuer et H. C. Wegener. « The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production », *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 50, n°1-2, p. 53-70.

Engemann *et al.*, 2003 – Engemann, J. J., Y. Carmeli, S. E. Cosgrove, V. G. Fowler, M. Z. Bronstein, S. L. Trivette,…K. S. Kaye. « Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n°5, p. 592-598.

Engster *et al.*, 2002 – Engster, H. M., D. Marvil et B. Stewart-Brown. « The effect of withdrawing growth promoting antibiotics from broiler chickens: A long-term commercial industry study », *The Journal of Applied Poultry Research*, vol. 11, n°4, p. 431-436.

Enne, 2009 – Enne, V. I. « Reducing antimicrobial resistance in the community by restricting prescribing: Can it be done? », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, p. 179-182.

Enne *et al.*, 2001 – Enne, V. I., D. M. Livermore, P. Stephens et L. M. C. Hall. « Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction », *The Lancet*, vol. 357, n°9265, p. 1325-1328.

Erdem *et al.*, 2011 – Erdem, H., A. Tetik, O. Arun, B. A. Besirbellioglu, O. Coskun et C. P. Eyigun. « War and infection in the pre-antibiotic era: The Third Ottoman Army in 1915 », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 43, n°9, p. 690-695.

Eschenbach *et al.*, 1975 – Eschenbach, D. A., T. M. Buchanan, H. M. Pollock, P. S. Forsyth, E. R. Alexander, J.-S. Lin,…K. K. Holmes. « Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 293, n°4, p. 166-171.

Esteve-Palau *et al.*, 2015 – Esteve-Palau, E., G. Solande, F. Sánchez, L. Sorlí, M. Montero, R. Güerri,…J. Horcajada. « Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study », *Journal of Infection*, vol. 71, n°6, p. 667-674.

Expert Panel on SARS and Infectious Disease Control, 2004 – Expert Panel on SARS and Infectious Disease Control. « Expert Panel on SARS and Infectious Disease Control (Walker) Report », *Healthcare Quarterly*, vol. 7, n°3, p. 37-39.

Eze *et al.*, 2017 – Eze, P., E. Balsells, M. H. Kyaw et H. Nair. « Risk factors for *Clostridium difficile* infections - An overview of the evidence base and challenges in data synthesis », *Journal of Global Health*, vol. 7, n°1, p. 010417.

FAO, 2018 – Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Résistance aux antimicrobiens : Animal Health*. Adresse : http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/key-sectors/animal-health/fr/. (consulté en novembre 2018).

FAO, OIE et OMS, 2004 – Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Organisation mondiale de la santé animale, Organisation mondiale de la Santé. *2e atelier commun FAO/OIE/OMS sur le thème de l'Antibiorésistance et l'usage hors médecine humaine d'antimicrobiens : les options de gestion*, Oslo, Norvège, FAO, OIE, OMS.

FAO, OIE et OMS, 2015 – Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Organisation mondiale de la santé animale, Organisation mondiale de la Santé. *Codex Texts on Foodborne Antimicrobial Resistance*, Oslo, Norway, FAO, OIE, OMS.

Farkas-Himsley *et al.*, 1964 – Farkas-Himsley, H., S. D. Soeprihatin et M. Goldner. « A rapid procedure for screening unusual penicillin-resistant clinical strains of Staphylococci », *Nature*, vol. 202, n°4931, p. 514-515.

Faustini *et al.*, 2006 – Faustini, A., A. J. Hall et C. A. Perucci. « Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: A systematic review », *Thorax*, vol. 61, n°2, p. 158-163.

Fayad *et al.*, 2007 – Fayad, L. M., J. A. Carrino et E. K. Fishman. « Musculoskeletal infection: Role of CT in the emergency department », *RadioGraphics*, vol. 27, n°6, p. 1723-1736.

FDA, 2014 – Food and Drug Administration. *2011 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals*, Washington, DC, FDA.

Feenstra *et al.*, 2015 – Feenstra, R. C., R. Inklaar et M. P. Timmer. « The next generation of the Penn World Table », *American Economic Review*, vol. 105, n°10, p. 3150-3182.

Fishman, 2011 – Fishman, J. A. « Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: Essentials », *Liver Transplantation*, vol. 17 Suppl 3, p. S34-37.

Fleming, 1929 – Fleming, A. « On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* », *The British Journal of Experimental Pathology*, vol. 10, n°3, p. 226-236.

Fleming-Dutra *et al.*, 2016 – Fleming-Dutra, K., A. Hersh, D. Shapiro et M. Bartoces. « Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011 », *JAMA*, vol. 315, n°7, p. 1864-1873.

Flokas *et al.*, 2017a – Flokas, M. E., M. Alevizakos, F. Shehadeh, N. Andreatos et E. Mylonakis. « Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term care facilities: A systematic review and meta-analysis », *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 50, n°5, p. 649-656.

Flokas *et al.*, 2017b – Flokas, M. E., S. Karanika, M. Alevizakos et E. Mylonakis. « Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis », *PLoS ONE*, vol. 12, n°1, p. e0171216.

Ford *et al.*, 2015 – Ford, C. D., B. K. Lopansri, M. A. Gazdik, G. L. Snow, B. J. Webb et K. L. Konopa. « The clinical impact of vancomycin-resistant Enterococcus colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation », *Transplant Infectious Disease*, vol. 17, p. 688-694.

Forder, 2007 – Forder, A. A. « A brief history of infection control – Past and present », *South African Medical Journal*, vol. 97, n°11, p. 1161-1164.

Forum économique mondial, 2013 – Forum économique mondial. *Global Risks 2013: Eighth Edition*, Genève, Suisse, Forum économique mondial.

Foster et McVey Neufeld, 2013 – Foster, J. A. et K.-A. McVey Neufeld. « Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression », *Trends in Neurosciences*, vol. 36, n°5, p. 305-312.

Foxman, 2010 – Foxman, B. « The epidemiology of urinary tract infection », *Nature Reviews Urology*, vol. 7, p. 653.

Freitas *et al.*, 2006 – Freitas, M. C. S., A. Pacheco-Silva, D. Barbosa, S. Silbert, H. Sader, R. Sesso et L. F. A. Camargo. « Prevalence of vancomycin-resistant Enterococcus fecal colonization among kidney transplant patients », *BMC Infectious Diseases*, vol. 6, p. 133-133.

Frick, 2009 – Frick, K. « Micro-costing quantity data collection methods », *Medical Care*, vol. 47, n°7, p. S76–S81.

Fridkin et Srinivasan, 2014 – Fridkin, S. K. et A. Srinivasan. « Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 58, p. 401-406.

Friedman *et al.*, 2016 – Friedman, N. D., E. Temkin et Y. Carmeli. « The negative impact of antibiotic resistance », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 22, n°5, p. 416-422.

Froese, 2018 – Froese, I. *Meth Use in Winnipeg Causing Outbreak of Blood-Borne Illnesses, New Documents Say*. Adresse : https://www.cbc.ca/news/canada/manitoba/prairie-police-meth-health-disease-1.4941110 (consulté en mars 2019).

Furuya-Kanamori *et al.*, 2015 – Furuya-Kanamori, L., J. C. Stone, J. Clark, S. J. McKenzie, L. Yakob, D. L. Paterson,…A. C. Clements. « Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 36, n°2, p. 132-141.

Gandra *et al.*, 2014 – Gandra, S., D. Barter et R. Laxminarayan. « Economic burden of antibiotic resistance: How much do we really know? », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, p. 973-979.

GC, 2016 – Gouvernement du Canada. *Recherche et surveillance sur la résistance aux antibiotiques*. Adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/resistance-aux-antibiotiques-antimicrobiens/recherche-et-surveillance-resistance-aux-antibiotiques.html (consulté en janvier 2018).

GC, 2017 – Gouvernement du Canada. *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation : un cadre d'action pancanadien*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

GC, 2018 – Gouvernement du Canada. *Utilisation responsable des antimicrobiens importants sur le plan médical chez les animaux*. Adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/resistance-aux-antibiotiques-antimicrobiens/animaux/actes/utilisation-responsable-antimicrobiens.html (consulté en août 2018).

GC, s.d. – Gouvernement du Canada. *Liste actuelle des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale et année ou années au cours desquelles la maladie a été rendue déclarable*. Adresse : https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/liste-maladies (consulté en février 2019).

George, 2017 – George, A. « Antimicrobial resistance, trade, food safety and security », *One Health*, vol. 5, p. 6-8.

George, 2019 – George, A. « Antimicrobial resistance (AMR) in the food chain: Trade, One Health and codex », *Tropical Medicine and Infectious Disease*, vol. 4, n°1, p. 54.

Gerding et Lessa, 2015 – Gerding, D. N. et F. C. Lessa. « The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions », *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 29, n°1, p. 37-50.

Gilbert *et al.*, 2006 – Gilbert, M., J. MacDonald, D. Gregson, J. Siushansian, K. Zhang, S. Elsayed,…J. Conly. « Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness or incarceration », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 175, n°2, p. 149-154.

Gillies *et al.*, 2015 – Gillies, M., A. Ranakusuma, T. Hoffman, S. Thorning, T. McGuire, P. Glasziou et C. Del Mar. « Common harms from amoxicillin: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 187, n°1, p. E21-E31.

GlobalSurg, 2018 – GlobalSurg Collaborative. « Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: A prospective, international, multicentre cohort study », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18, n°5, p. 516-525.

Goetghebeur *et al.*, 2007 – Goetghebeur, M., Landry P A, Han D et Vicente, C. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A public health issue with economic consequences », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 18, p. 27-34.

Golding *et al.*, 2010 – Golding, G. R., P. N. Levett, R. R. McDonald, J. Irvine, M. Nsungu, S. Woods,…Northern Antibiotic Resistance Partnership. « A comparison of risk factors associated with community-associated methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* infections in remote communities », *Epidemiology and Infection*, vol. 138, n°5, p. 730-737.

Golding *et al.*, 2011 – Golding, G. R., P. N. Levett, R. R. McDonald, J. Irvine, B. Quinn, M. Nsungu,…Northern Antibiotic Resistance Partnership. « High rates of *Staphylococcus aureus* USA400 infection, northern Canada », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 17, n°4, p. 722-725.

Gominet *et al.*, 2017 – Gominet, M., F. Compain, C. Beloin et D. Lebeaux. « Central venous catheters and biofilms: Where do we stand in 2017? », *APMIS*, vol. 125, n°4, p. 365-375.

Goosens *et al.*, 2005 – Goosens, H., M. Ferech, R. Vander Stichele et M. Elseviers. « Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study », *Lancet*, vol. 365, p. 579-587.

Gordon *et al.*, 2007 – Gordon, L., E. Giraud, J.-P. Ganiere, F. Armand, A. Bouju-Albert, N. de la Cotte,…H. Le Bris. « Antimicrobial resistance survey in a river receiving effluents from freshwater fish farms », *Journal of Applied Microbiology*, vol. 102, p. 1167-1176.

Gorwitz, 2008 – Gorwitz, R. J. « A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 27, p. 1-7.

Gostin *et al.*, 2003 – Gostin, L. O., R. Bayer et A. L. Fairchild. « Ethical and legal challenges posed by severe acute respiratory syndrome: Implications for the control of severe infectious disease threats », *JAMA*, vol. 290, n°24, p. 3229-3237.

Gottesman *et al.*, 2009 – Gottesman, B. S., Y. Carmeli, P. Shitrit et M. Chowers. « Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, p. 869-875.

Gouv. de l'Ont., 1991 – Gouvernement de l'Ontario. *Loi de 1991 sur les professions de la santé réglementées*, Toronto, ON, Gouv. de l'Ont.

Gouv. de l'Ont., 2003 – Gouvernement de l'Ontario. *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario Takes Additional Precautions in Response to SARS*. Adresse : http://ogov.newswire.ca/ontario/GPOE/2003/03/29/c5549 (consulté en décembre 2018).

Graham *et al.*, 2007 – Graham, J. P., J. J. Boland et E. Silbergeld. « Growth promoting antibiotics in food animal production: An economic analysis », *Public Health Reports*, vol. 122, n°1, p. 79-87.

Grant *et al.*, 2014 – Grant, J., L. Saxinger et D. Patrick. *Surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation des antimicrobiens au Canada*, Winnipeg, MB, Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses.

Gravel *et al.*, 2007a – Gravel, D., A. Matlow, M. Ofner-Agostini, M. Loeb, L. Johnston, E. Bryce,…G. Taylor. « A point prevalence survey of health care-associated infections in pediatric populations in major Canadian acute care hospitals », *American Journal of Infection Control*, vol. 35, n°3, p. 157-162.

Gravel *et al.*, 2007b – Gravel, D., G. Taylor, M. Ofner, L. Johnston, M. Loeb, V. R. Roth,…A. Matlow. « Point prevalence survey for healthcare-associated infections within Canadian adult acute-care hospitals », *Journal of Hospital Infection*, vol. 66, n°3, p. 243-248.

Grayson *et al.*, 2018 – Grayson, M. L., A. J. Stewardson, P. L. Russo, K. E. Ryan, K. L. Olsen et S. M. Havers. « Effects of the Australian National Hand Hygiene Initiative after 8 years on infection control practices, health-care worker education, and clinical outcomes: A longitudinal study », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 18, n°11, p. 1269-1277.

Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens, 2016 – Groupe de travail FPT sur la résistance aux antimicrobiens. *F/P/T AMR Surveillance Task Group Report*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens, 2017 – Groupe de travail sur la gestion de la résistance aux antimicrobiens. *National AMR Stewardship Task Group Final Report to Steering Committee*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM, 2017 – Groupe de travail sur la recherche et l'innovation en matière de RAM. *Driving Research and Innovation in Antimicrobial Resistance in Canada: Informing the Pan-Canadian AMR Framework*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

GT PCI, 2017 – Groupe de travail sur la prévention et le contrôle des infections. *Infection Prevention and Control in the Fight Against Antimicrobial Resistance*, Ottawa, ON, Agence de santé publique du Canada.

Guillamet et Kollef, 2016 – Guillamet, C. V. et M. H. Kollef. « How to stratify patients at risk for resistant bugs in skin and soft tissue infections? », *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 29, n°2, p. 116-123.

Hallsworth *et al.*, 2016 – Hallsworth, M., T. Chadborn, A. Sallis, M. Sanders, D. Berry, F. Greaves,…S. C. Davies. « Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: A pragmatic national randomised controlled trial », *Lancet* vol. 387, n°10029, p. 1743-1752.

Hamm *et al.*, 1996 – Hamm, R. M., R. J. Hicks et D. A. Bemben. « Antibiotics and respiratory infections: Are patients more satisfied when expectations are met? », *The Journal of Family Practice*, vol. 43, n°1, p. 56-62.

Han, 2015 – Han, J. H. « Cleaning hospital room surfaces to prevent health care-associated infections: A technical brief », *Annals of Internal Medicine* vol. 163, p. 598-607.

Hanberger *et al.*, 2014 – Hanberger, H., G. Skoog, A. Ternhag et C. G. Giske. « Antibiotic consumption and antibiotic stewardship in Swedish hospitals », *Upsala Journal of Medical Sciences*, vol. 119, p. 154-161.

Harris *et al.*, 1999 – Harris, A., C. Torres-Viera, L. Venkataraman, P. DeGirolami, M. Samore et Y. Carmeli. « Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 28, n°5, p. 1128-1133.

Harvard University Health Services, 2003 – Harvard University Health Services. *University Announces Policies Regarding Vistors, Summer Residency at Harvard*. Adresse : http://www.uhs.harvard.edu/NewsFlash/SARSinfo.htm (consulté en juillet 2018).

HealthLink BC, 2017 – HealthLink BC. *Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)*. Adresse : https://www.healthlinkbc.ca/health-topics/tp23381spec (consulté en juin 2019).

Helliwell *et al.*, 2018 – Helliwell, J. F., R. Layard et J. D. Sachs. *World Happiness Report 2018*, New York, NY, Sustainable Development Solutions Network.

Henderson et Nimmo, 2017 – Henderson, A. et G. R. Nimmo. « Control of healthcare- and community-associated MRSA: Recent progress and persisting challenges », *British Medical Bulletin*, vol. 125, n°1, p. 25-41.

Hendriksen *et al.*, 2019 – Hendriksen, R. S., P. Munk, P. Njage, B. van Bunnik, L. McNally, O. Lukjancenko,…F. M. Aarestrup. « Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage », *Nature Communications*, vol. 10, n°1, p. 1124.

Hennessy *et al.*, 2008 – Hennessy, T. W., T. Ritter, R. C. Holman, D. L. Bruden, K. L. Yorita, L. Bulkow,…J. Smith. « The relationship between in-home water service and the risk of respiratory tract, skin, and gastrointestinal tract infections among rural Alaska natives », *American Journal of Public Health*, vol. 98, n°11, p. 2072-2078.

Heredia et García, 2018 – Heredia, N. et S. García. « Animals as sources of food-borne pathogens: A review », *Animal Nutrition*, vol. 4, n°3, p. 250-255.

Hersh *et al.*, 2016 – Hersh, A. L., K. Fleming-Dutra et D. Shapiro. « Frequency of first-line selection among US ambulatory care visits for otitis media, sinusitis, and pharyngitis », *JAMA Internal Medicine*, vol. 176, n°12, p. 1870-1872.

HESA, 2018 – Comité permanent de la santé de la Chambre des communes. *Étude sur l›état de la résistance aux antimicrobiens au Canada et recommandations connexes*, Ottawa, ON, HESA.

Heumann *et al.*, 2017 – Heumann, C. L., L. A. Quilter, M. C. Eastment, R. Heffron et S. E. Hawes. « Adverse birth outcomes and maternal *Neisseria gonorrhoeae* infection: A population-based cohort study in Washington State », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 44, n°5, p. 266-271.

Higgins *et al.*, 2016 – Higgins, V., M. Bryant, M. Hernandez-Jover, L. Rast et C. McShane. « Devolved responsibility and on-farm biosecurity: Practices of biosecure farming care in livestock production », *Sociologia Ruralis*, vol. 58, n°1, p. 20-39.

Hobson-West, 2007 – Hobson-West, P. « "Trusting blindly can be the biggest risk of all": Organised resistance to childhood vaccination in the UK », *Sociology of Health & Illness*, vol. 29, n°2, p. 198-215.

Holmes *et al.*, 2016 – Holmes, A. H., L. S. P. Moore, A. Sundsfjord, M. Steinbakk, S. Regmi, A. Karkey,…L. J. V. Piddock. « Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance », *Lancet*, vol. 387, p. 176-187.

Hospital News, s.d.a – Hospital News. *SickKids-Led Research Team Uncovers a Drug That Disarms Life-Threatening Bacteria*. Adresse : https://hospitalnews.com/sickkids-led-research-team-uncovers-a-drug-that-disarms-life-threatening-bacteria/ (consulté en mars 2019).

Hospital News, s.d.b – Hospital News. *Hospitals Offer Innovative Solutions to Infection Prevention and Control*. Adresse : https://hospitalnews.com/hospitals-offer-innovative-solutions-infection-prevention-control/ (consulté en mars 2019).

Hughes et Datta, 1983 – Hughes, V. M. et N. Datta. « Conjugative plasmids in bacteria of the ‹pre-antibiotic› era », *Nature*, vol. 302, p. 725-726.

Huttner *et al.*, 2010 – Huttner, B., H. Goossens, T. Verheij et S. Harbarth. « Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, p. 17-31.

Huttner *et al.*, 2014 – Huttner, B., S. Harbarth et D. Nathwani. « Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: A narrative review », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, n°10, p. 954-962.

IBM, 2013 – International Business Machines Corporation. *Le groupe Recherche IBM et l'Institut de bioingénierie et de nanotechnologie de Singapour transforment des plastiques recyclés en nanofibres qui combattent des maladies*. Adresse : https://www.ibm.com/news/ca/fr/2013/12/09/20131209.html (consulté en mars 2019).

ICIS, 2008 – Institut canadien d'information sur la santé. *La sécurité des patients dans les hôpitaux de soins de courte durée de l'Ontario: Un regard sur les mesures de prévention des infections nosocomiales*, Ottawa, ON, ICIS.

ICIS, 2013 – Institut canadien d'information sur la santé. *Inpatient Hospitalizations, Lengths of Stay, Surgeries and Newborn Indicators, 2012-2013*, Ottawa, ON, ICIS.

ICIS, 2018a – Institut canadien d'information sur la santé. *Séjours hospitaliers au Canada*. Adresse : https://www.cihi.ca/fr/sejours-hospitaliers-au-canada (consulté en septembre 2018).

ICIS, 2018b – Institut canadien d'information sur la santé. *Tendances des dépenses nationales de santé, 1975 à 2018*, Ottawa, ON, ICIS.

ICIS, 2018c – Institut canadien d'information sur la santé. *Infographie : Avez-vous vraiment besoin d'antibiotiques?* Adresse : https://www.cihi.ca/fr/infographie-avez-vous-vraiment-besoin-dantibiotiques (consulté en février 2018).

ICIS, 2019a – Institut canadien d'information sur la santé. *Outil interactif de l'OCDE : comparaisons internationales — pratiques de prescription en soins de santé primaires*. Adresse : https://www.cihi.ca/fr/outil-interactif-de-locde-comparaisons-internationales-pratiques-de-prescription-en-soins-de-sante (consulté en mai 2019).

ICIS, 2019b – Institut canadien d'information sur la santé. *Statistiques sur les hospitalisations, les chirurgies, les nouveau-nés, les cas en niveau de soins alternatif et les accouchements, 2017-2018*, Ottawa (ON), ICIS.

IDSA, 2011 – Infectious Diseases Society of America. « Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, n°S5, p. S397-S428.

Innovative Medicines Initiative, s.d. – Innovative Medicines Initiative. *IMI Mission and Objectives*. Adresse : https://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives (consulté en avril 2019).

Ishihara *et al.*, 2010 – Ishihara, K., N. Shimokubo, A. Sakagami, H. Ueno, Y. Muramatsu, T. Kadosawa,…Y. Tamura. « Occurrence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an academic veterinary hospital », *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 76, n°15, p. 5165-5174.

ITK, 2018 – Inuit Tapiriit Kanatami. *Cadre pour l'éradication de la tuberculose chez les Inuits*, Ottawa, ON, ITK.

Jain *et al.*, 2015 – Jain, S., W. H. Self, R. G. Wunderink, S. Fakhran, R. Balk, A. M. Bramley,…L. Finelli. « Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults », *New England Journal of Medicine*, vol. 373, n°5, p. 415-427.

JIACRA, 2017 – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis. *ECDC/EFSA/EMA Second Joint Report on the Integrated Analysis of the Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Humans and Food-Producing Animals*, Parma, Italie, European Centre for Disease Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), and European Medicines Agency (EMA).

Jimma *et al.*, 2017 – Jimma, W., M. Ghazisaeedi, L. Shahmoradi, A. A. Abdurahman, S. R. N. Kalhori, M. Nasehi,…R. Safdari. « Prevalence of and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Iran and its neighboring countries: Systematic review and meta-analysis », *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 50, n°3, p. 287-295.

Joo *et al.*, 2013 – Joo, E. J., K. R. Peck, Y. E. Ha, Y. S. Kim, Y. G. Song et S. S. Lee. « Impact of acute kidney injury on mortality and medical costs in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A retrospective, multicentre observational study », *Journal of Hospital Infection*, vol. 83, p. 300-306.

Kahn, 2017 – Kahn, L. H. « Antimicrobial resistance: A One Health perspective », *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 111, n°6, p. 255-260.

Karanika *et al.*, 2016 – Karanika, S., T. Kinamon, C. Grigoras et E. Mylonakis. « Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and risk for infection among asymptomatic athletes: A systematic review and metaanalysis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 63, n°2, p. 195-204.

Keogh-Brown, 2010 – Keogh-Brown, M. R., R. D. Smith, J. W. Edmunds et P. Beutels. « The macroeconomic impact of pandemic influenza: Estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands », *The European Journal of Health Economics*, vol. 11, n°6, p. 543-554.

Keogh-Brown *et al.*, 2015 – Keogh-Brown, M. R., H. T. Jensen, H. M. Arrighi et R. D. Smith. « The impact of Alzheimer's disease on the Chinese economy », *EBioMedicine*, vol. 4, p. 184-190.

Key et McBride, 2014 – Key, N. et W. D. McBride. « Sub-therapeutic antibiotics and the efficiency of U.S. hog farms », *American Journal of Agricultural Economics*, vol. 96, n°3, p. 831-850.

Khan *et al.*, 2011 – Khan, K., E. Rea, C. McDermaid, R. Stuart, C. Chambers, J. Wang,…S. W. Hwang. « Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 17, n°3, p. 357-365.

Khanna *et al.*, 2008 – Khanna, T., R. Friendship, C. Dewey et J. Weese. « Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers », *Veterinary Microbiology*, vol. 128, n°3-4, p. 298-303.

Ki et Rotstein, 2007 – Ki, V. et C. Rotstein. « Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 19, n°2, p. 173-184.

Kiernan, 2017 – Kiernan, M. « Prevention is better than cure: The role of infection prevention in the control of antimicrobial resistance », *Journal of Infection Prevention*, vol. 18, n°6, p. 275-276.

Kim *et al.*, 2001 – Kim, T., P. I. Oh et A. E. Simor. « The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 22, n°2, p. 99-104.

Kim *et al.*, 2014 – Kim, C. J., H. B. Kim, M. Oh, Y. Y. K. Kim, A. Kim et S. H. Oh. « The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: A prospective hospital-based nationwide study », *BMC Infectious Diseases*, vol. 14, p. 590.

Kirkland et Adams, 2008 – Kirkland, E. B. et B. B. Adams. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and athletes », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 59, n°3, p. 494-502.

Klein *et al.*, 2018 – Klein, E. Y., T. P. Van Boeckel, E. M. Martinez, S. Pant, S. Gandra, S. A. Levin,…R. Laxminarayan. « Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, n°15, p. E3463-E3470.

Kline et Bowdish, 2016 – Kline, K. A. et D. M. Bowdish. « Infection in an aging population », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 29, p. 63-67.

Knox *et al.*, 2012 – Knox, J., A. C. Uhlemann, M. Miller, C. Hafer, G. Vasquez, P. Vavagiakis,…F. D. Lowy. « Environmental contamination as a risk factor for intra-household *Staphylococcus aureus* transmission », *PLoS ONE*, vol. 7, n°11, p. e49900.

Knox *et al.*, 2015 – Knox, J., A. C. Uhlemann et F. D. Lowy. « *Staphylococcus aureus* infections: Transmission within households and the community », *Trends in Microbiology*, vol. 23, n°7, p. 437-444.

Kociolek et Shulman, 2017 – Kociolek, L. K. et S. T. Shulman. « Review of *Clostridium difficile* Vaccines in Development ». *Infectious Disease Advisor* (24 mars).

Kondro, 2000 – Kondro, W. « *E. coli* outbreak sparks judicial inquiry in Canada », *Lancet*, vol. 355, p. 2058.

Koningstein *et al.*, 2014 – Koningstein, M., A. K. van der Bij, M. E. A. de Kraker, J. C. Monen, J. Muilwijk, S. C. de Greeff,…M. A. Leverstein-van Hall. « Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands », *PLoS ONE*, vol. 9, n°1, p. e86634.

Korol *et al.*, 2013 – Korol, E., K. Johnston, N. Waser, F. Sifakis, H. S. Jafri, M. Lo et M. H. Kyaw. « A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients », *PLoS ONE*, vol. 8, n°12, p. e83743.

Kostic *et al.*, 2015 – Kostic, A. D., D. Gevers, H. Siljander, T. Vatanen, T. Hyotylainen, A.-M. Hamalainen,…R. J. Xavier. « The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes », *Cell Host & Microbe*, vol. 17, p. 260-273.

Kovesi, 2012 – Kovesi, T. « Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children », *Paediatrics and Child Health*, vol. 17, n°7, p. 376-380.

KPMG, 2014 – KPMG. *The Global Impact of Antimicrobial Resistance*, Londres, Royaume-Uni, KPMG LLP.

Kritikos et Manuel, 2016 – Kritikos, A. et O. Manuel. « Bloodstream infections after solid-organ transplantation », *Virulence*, vol. 7, n°3, p. 329-340.

Labbé *et al.*, 2008 – Labbé, A. C., L. Poirier, D. Maccannell, T. Louie, M. Savoie, C. Beliveau,…J. Pepin. « *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 52, n°9, p. 3180-3187.

LaFreniere *et al.*, 2019a – LaFreniere, M., H. Hussain, N. He et M. McGuire. « Tuberculosis in Canada: 2017 », *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*, vol. 45, n°2/3, p. 67-73.

LaFreniere *et al.*, 2019b – LaFreniere, M., H. Hussain et J. Vachon. « Tuberculosis drug resistance in Canada: 2017 », *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*, vol. 44, n°11, p. 290-296.

Lambert *et al.*, 2011 – Lambert, M.-L., C. Suetens, A. Savey, M. Palomar, M. Hiesmayr, I. Morales,…M. Schumacher. « Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: A cohort study », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 11, n°1, p. 30-38.

Larcombe *et al.*, 2007 – Larcombe, L., J. Waruk, J. Schellenberg et M. Ormond. « Rapid emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among children and adolescents in northern Manitoba, 2003-2006 », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 33, n°2, p. 9-20.

Laupland et Church, 2014 – Laupland, K. B. et D. L. Church. « Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 27, n°4, p. 647-664.

Laupland *et al.*, 2007a – Laupland, K., D. Gregson, W. Flemons, D. Hawkins, T. Ross et D. Church. « Burden of community-onset bloodstream infection: A population-based assessment », *Epidemiology & Infection*, vol. 135, p. 1037-1042.

Laupland *et al.*, 2007b – Laupland, K., T. Ross, J. Pitout, D. Church et D. Gregson. « Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment », *Infection*, vol. 35, n°3, p. 150.

Laupland *et al.*, 2008a – Laupland, K. B., D. L. Church, J. Vidakovich, M. Mucenski et J. D. Pitout. « Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel », *Journal of Infection*, vol. 57, n°6, p. 441-448.

Laupland *et al.*, 2008b – Laupland, K. B., D. B. Gregson, D. L. Church, T. Ross et J. D. Pitout. « Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 14, n°11, p. 1041-1047.

Laupland *et al.*, 2008c – Laupland, K. B., T. Ross et D. B. Gregson. « *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: Risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 198, n°3, p. 336-343.

Laupland *et al.*, 2013 – Laupland, K., P. Kibsey, D. Gregson et J. Galbraith. « Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada », *Epidemiology & Infection*, vol. 141, n°1, p. 174-180.

Lavallée *et al.*, 2017 – Lavallée, C., A. C. Labbé, J. D. Talbot, C. D. Alonso, K. A. Marr, S. Cohen,…S. F. Dufresne. « Risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center study in Québec, Canada », *Transplant Infectious Disease*, vol. 19, n°1, p. e12648.

Laxminarayan *et al.*, 2013 – Laxminarayan, R., A. Duse, C. Wattal, A. K. M. Zaidi, H. F. L. Wertheim, N. Sumpradit,…O. Cars. « Antibiotic resistance – The need for global solutions », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, n°12, p. 1057-1098.

Laxminarayan *et al.*, 2015 – Laxminarayan, R., T. V. Boeckel et A. Teillant. *The Economic Costs of Withdrawing Antimicrobial Growth Promoters from the Livestock Sector*, Paris, France, Organisation de coopération et de développement économiques.

Leal, 2019 – Leal, J. R. *Statistical Methods to Determine Incremental Costs of Hospital-Acquired Infections. PhD Thesis*, Calgary, AB, Université de Calgary.

Lee *et al.*, 2006 – Lee, S. Y., S. Kotapati, J. L. Kuti, C. H. Nightingale et D. P. Nicolau. « Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: A matched cohort study », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 27, p. 1226-1232.

Lee-Baggley *et al.*, 2004 – Lee-Baggley, D., A. DeLongis, P. Voorhoeave et E. Greenglass. « Coping with the threat of severe acute respiratory syndrome: Role of threat appraisals and coping responses in health behaviors », *Asian Journal of Social Psychology*, vol. 7, p. 9-23.

Lefebvre *et al.*, 2018 – Lefebvre, B., I. Martin, W. Demczuk, L. Deshaies, S. Michaud, A.-C. Labbé,…J. Longtin. « Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 24, n°2, p. 381.

Lesho *et al.*, 2014 – Lesho, E. P., P. E. Waterman, U. Chukwuma, K. McAuliffe, C. Neumann, M. D. Julius,…K. E. Kester. « The Antimicrobial Resistance Monitoring and Research (ARMoR) program: The Department of Defense's response to escalating antimicrobial resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 59, n°3, p. 390-397.

Levy et Marshall, 2004 – Levy, S. B. et B. Marshall. « Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses », *Nature Medicine*, vol. 10, n°12, p. S122-S129.

Levy *et al.*, 2015 – Levy, A. R., S. M. Szabo, G. Lozano-Ortega, E. Lloyd-Smith, V. Leung, R. Lawrence et M. G. Romney. « Incidence and costs of *Clostridium difficile* infections in Canada », *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 2, n°3, p. 1-10.

Lin *et al.*, 2017 – Lin, D. M., B. Koskella et H. C. Lin. « Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance », *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, vol. 8, n°3, p. 162-173.

Linfield *et al.*, 2018 – Linfield, R. Y., S. Campeau, P. Injean, A. Gregson, F. Kaldas, Z. Rubin,…J. A. McKinnell. « Practical methods for effective vancomycin-resistant enterococci (VRE) surveillance: Experience in a liver transplant surgical intensive care unit », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 39, n°10, p. 1178-1182.

Link et Phelan, 2001 – Link, B. G. et J. C. Phelan. « Conceptualizing stigma », *Annual Review of Sociology*, vol. 27, p. 363-385.

Lipp *et al.*, 2012 – Lipp, M. J., D. C. Nero et M. A. Callahan. « Impact of hospital-acquired *Clostridium difficile* », *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 27, p. 1733-1737.

Lipsitch et Siber, 2016 – Lipsitch, M. et G. R. Siber. « How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem? », *mBio*, vol. 7, n°3, p. e00428-00416.

Liu *et al.*, 2015 – Liu, W., Z. Liu, Z. Yao, Y. Fan, X. Ye et S. Chen. « The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review », *American Journal of Infection Control*, vol. 43, n°5, p. 469-475.

Lloyd, 2012 – Lloyd, D. H. « Multi-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: A wake-up call in our approach to bacterial infection », *Journal of Small Animal Practice*, vol. 53, n°3, p. 145-146.

Lloyd-Smith *et al.*, 2010 – Lloyd-Smith, E., M. W. Hull, M. W. Tyndall, R. Zhang, E. Wood, J. S. Montaner,…M. G. Romney. « Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is prevalent in wounds of community-based injection drug users », *Epidemiology and Infection*, vol. 138, n°5, p. 713-720.

Lloyd-Smith *et al.*, 2013 – Lloyd-Smith, P., J. Younger, E. Lloyd-Smith, H. Green, V. Leung et M. Romney. « Economic analysis of vancomycin-resistant enterococci at a Canadian hospital: Assessing attributable cost and length of stay », *Journal of Hospital Infection*, vol. 85, n°1, p. 54-59.

Loewen *et al.*, 2017 – Loewen, K., Y. Schreiber, M. Kirlew, N. Bocking et L. Kelly. « Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update », *Canadian Family Physician*, vol. 63, n°7, p. 512-520.

Lofgren *et al.*, 2002 – Lofgren, H., R. L. Harris et S. Robinson. *A Standard Computable General Equilibrium (CGE) Model in GAMS*. Washington, DC, International Food Policy Research Institute.

Longtin *et al.*, 2016 – Longtin, Y., B. Paquet-Bolduc, R. Gilca, C. Garenc, E. Fortin, J. Longtin,…V. G. Loo. « Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C difficile* Infections: A quasi-experimental controlled study », *JAMA Internal Medicine*, vol. 176, n°6, p. 796-804.

Loo *et al.*, 2011 – Loo, V. G., A. M. Bourgault, L. Poirier, F. Lamothe, S. Michaud, N. Turgeon,…A. Dascal. « Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, n°18, p. 1693-1703.

Lopez-Dupla *et al.*, 2009 – Lopez-Dupla, M., J. A. Martinez, F. Vidal, M. Almela, A. Soriano, F. Marco,…J. Mensa. « Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to beta-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates », *American Journal of Infection Control*, vol. 37, n°9, p. 753-758.

Lopez-Lozano *et al.*, 2000 – Lopez-Lozano, J.-M., D. L. Monnet, A. Yague, A. Burgos, N. Gonzalo, P. Campillos et M. Saez. « Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis », *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 14, p. 21-31.

Luangasanatip *et al.*, 2015 – Luangasanatip, N., M. Hongsuwan et D. Limmathurotsakul. « Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: Systematic review and network meta-analysis », *BMJ*, vol. 351, p. h3728.

Lukac *et al.*, 2015 – Lukac, P. J., R. A. Bonomo et L. K. Logan. « Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: Old foe, emerging threat », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 60, n°9, p. 1389-1397.

MacDonald et Wang, 2011 – MacDonald, J. M. et S.-L. Wang. « Foregoing sub-therapeutic antibiotics: The impact on broiler grow-out operations », *Applied Economic Perspectives and Policy*, vol. 33, n°1, p. 79-98.

MacPherson *et al.*, 2009 – MacPherson, D. W., B. D. Gushulak, W. B. Baine, S. Bala, P. O. Gubbins, P. Holtom et M. Segarra-Newnham. « Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 15, n°11, p. 1727-1732.

MacPherson *et al.*, 2018 – MacPherson, C. W., O. Mathieu, J. Tremblay, J. Champagne, A. Nantel, S. A. Girard et T. A. Tompkins. « Gut bacterial microbiota and its resistome rapidly recover to basal state levels after short-term amoxicillin-clavulanic acid treatment in healthy adults », *Scientific Reports*, vol. 8, n°11192, p. 14.

Magauran et Salgado, 2011 – Magauran, C. E. et C. D. Salgado. « Challenges and advances in infection control of hematopoietic stem cell transplant recipients », *Infectious Disorders Drug Targets*, vol. 11, n°1, p. 18-26.

Malone, 2019 – Malone, K. G. *Spike in Manitoba Babies Treated for Syphilis, Substance Abuse Likely Factor*. Adresse : http://www.chroniclejournal.com/prairies/bc/spike-in-manitoba-babies-treated-for-syphilis-substance-abuse-likely/article_a24804b4-b2cd-514d-a47b-5241710a4771.html (consulté en mars 2018).

Marano *et al.*, 2000 – Marano, N., D. Vugia et T. Fiorentino. *Fluoroquinolone-Resistant Campylobacter Causes Longer Duration of Diarrhea Than Fluoroquinolone-Susceptible Campylobacter Strains in FoodNet Sites*, communication présentée dans le cadre du International Conference on Emerging Infectious Disease, Atlanta, GA.

Marks *et al.*, 2016 – Marks, S. M., Y. Hirsch-Moverman, K. Salcedo, E. A. Graviss, P. Oh, B. Seaworth,…S. Mase. « Characteristics and costs of multidrug-resistant tuberculosis in-patient care in the United States, 2005-2007 », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 20, n°4, p. 435-441.

Marrie *et al.*, 2017 – Marrie, T. J., G. J. Tyrrell, S. R. Majumdar et D. T. Eurich. « Invasive pneumococcal disease: Still lots to learn and a need for standardized data collection instruments », *Canadian Respiratory Journal*, vol. 2017, p. 9.

Marshall *et al.*, 2017 – Marshall, L. L., S. Peasah et G. A. Stevens. « *Clostridium difficile* infection in older adults: Systematic review of efforts to reduce occurrence and improve outcomes », *Consultant Pharmacist*, vol. 32, n°1, p. 24-41.

Martin *et al.*, 2009 – Martin, I. E., R. S. Tsang, K. Sutherland, P. Tilley, R. Read, B. Anderson,…A. E. Singh. « Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: Azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 47, n°6, p. 1668-1673.

Martinez, 2009 – Martinez, J. L. « Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants », *Environmental Pollution*, vol. 157, p. 2893-2902.

Mataseje *et al.*, 2016 – Mataseje, L. F., K. Abdesselam, J. Vachon, R. Mitchel, E. Bryce, D. Roscoe,…M. R. Mulvey. « Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, 2010 to 2014 », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 60, n°11, p. 6787-6794.

Mattick *et al.*, 2018 – Mattick, C. S. « Cellular agriculture: The coming revolution in food production », *Bulletin of the Atomic Scientists*, vol. 74, n°1, p. 32-35.

McCarthy *et al.*, 2014 – McCarthy, A. J., E. M. Harrison, K. Stanczak-Mrozek, B. Leggett, A. Waller, M. A. Holmes,…A. Loeffler. « Genomic insights into the rapid emergence and evolution of MDR in *Staphylococcus pseudintermedius* », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, n°4, p. 997-1007.

McCullough *et al.*, 2016 – McCullough, A. R., S. Parekh, J. Rathbone, C. B. Del Mar et T. C. Hoffmann. « A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, p. 27-33.

McEwen et Collignon, 2018 – McEwen, S. A. et P. J. Collignon. « Antimicrobial resistance: A One Health perspective », *Microbiology Spectrum*, vol. 6, n°2.

McGlone *et al.*, 2012 – McGlone, S. M., R. R. Bailey, S. M. Zimmer, M. J. Popovich, Y. Tian, P. Ufberg,…B. Y. Lee. « The economic burden of *Clostridium difficile* », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, n°3, p. 282-289.

McGuinness *et al.*, 2017 – McGuinness, W. A., N. Malachowa et F. R. DeLeo. « Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* », *The Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. 90, n°2, p. 269-281.

McKenna, 2014 – McKenna, M. T. *The Abstinence Method: Dutch Farmers Just say no to Antibiotics for Livestock*. Adresse : https://modernfarmer.com/2014/06/abstinence-method/ (consulté en juin 2019).

McLean et Dye, 2018 – McLean, A. et C. Dye. « The antimicrobial commons », *Science*, vol. 362, n°6420, p. 1240-1241.

McManus, 2014 – McManus, P. « Does a drop in the bucket make a splash? Assessing the impact of antibiotic use on plants », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 19, p. 76-82.

Meeker *et al.*, 2016 – Meeker, D., J. A. Linder et C. R. Fox. « Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: A randomized clinical trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 315, n°6, p. 562–570.

Mestrovic et Ljubin-Sternak, 2018 – Mestrovic, T. et S. Ljubin-Sternak. « Molecular mechanisms of *Chlamydia trachomatis* resistance to antimicrobial drugs », *Frontiers in Bioscience*, vol. 23, p. 656-670.

Meyer *et al.*, 2012 – Meyer, E., P. Gastmeier, A. Kola et F. Schwab. « Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* », *Infection*, vol. 40, n°6, p. 685-687.

Miller et Polgreen, 2019 – Miller, A. C. et P. M. Polgreen. « Many opportunities to record, diagnose, or treat injection drug-related infections are missed: A population-based cohort study of inpatient and emergency department settings », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68, n°7, p. 1166–1175.

Miller *et al.*, 2003 – Miller, G. Y., K. A. Algozin, P. E. McNamara et E. J. Bush. « Productivity and economic effects of antibiotics used for growth promotion in U.S. pork production », *Journal of Agriculture and Applied Economics* vol. 35, n°3, p. 469-482.

Mills *et al.*, 2018 – Mills, H. L., A. Turner, L. Morgans, J. Massey, H. Schubert, G. Rees,…K. K. Reyher. « Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry », *Veterinary Record*, vol. 182, p. 379.

Minion *et al.*, 2013 – Minion, J., V. Gallant, J. Wolfe, F. Jamieson et R. Long. « Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: Demographic and disease characteristics », *PLoS ONE*, vol. 8, n°1, p. e53466.

Ministère de l'Environnement et de l'Alimentation du Danemark, s.d. – Ministère de l'environnement et de l'alimentation du Danemark. *Prevention and Control of Animal Diseases*. Adresse : https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Prevention_control_animal_diseases/Pages/default.aspx (consulté en novembre 2018).

Molstad *et al.*, 2008a – Molstad, S., O. Cars et J. Struwe. « Strama – A Swedish working model for containment of antibiotic resistance », *European Surveillance*, vol. 13, n°46, p. 19041.

Molstad *et al.*, 2008b – Molstad, S., M. Erntell et H. Hanberger. « Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, p. 125-132.

Moniruzzaman *et al.*, 2006 – Moniruzzaman, A., R. K. Elwood, M. Schulzer et J. M. FitzGerald. « A population-based study of risk factors for drug-resistant TB in British Columbia », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 10, n°6, p. 631-638.

Monnet *et al.*, 1998 – Monnet, D. L., L. K. Archibald, L. Phillips, F. C. Tenover, J. E. McGowan et R. P. Gaynes. « Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of analysis and modeling », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 19, n°6, p. 388-394.

Morshed et Jones, 2006 – Morshed, M. G. et H. D. Jones. « *Treponema pallidum* macrolide resistance in BC », *Canadian Medical Association Journal* vol. 174, n°3, p. 349.

MPO, 2017 – Ministère de Pêches et Océans Canada. *Utilisation des agents thérapeutiques*. Adresse : http://www.pac.dfo-mpo.gc.ca/aquaculture/reporting-rapports/therapeut/index-fra.html (consulté en mai 2019).

Muileboom *et al.*, 2013 – Muileboom, J., M. Hamilton, K. Parent, D. Makahnouk, M. Kirlew, R. Saginur,…L. Kelly. « Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in northwest Ontario: A five-year report of incidence and antibiotic resistance », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 24, n°2, p. e42-e44.

Mulvey *et al.*, 2005 – Mulvey, M. R., L. MacDougall, B. Cholin, G. Horsman, M. Fidyk, S. Woods et Saskatchewan CA-MRSA Study Group. « Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 11, n°6, p. 844-850.

Murphy et Arenson, 2003 – Murphy, D. E. et K. W. Arenson. « Students in SARS Countries Banned for Berkeley Session ». *New York Times* (6 mai).

Muzammil *et al.*, 2018 – Muzammil, S., S. Hayat, M. Fakhar-e-Alam, B. Aslam, M. H. Siddique, M. A. Nisar,…Z. Wang. « Nanoantibiotics: Future nanotechnologies to combat antibiotic resistance », *Frontiers in Bioscience*, vol. 10, p. 352-374.

NAEJA-RGM, s.d. – NAEJA-RGM Pharmaceuticals. *The History Behind NAEJA-RGM*. Adresse : https://naeja-rgm.com/Drug-Discovery/History (consulté en avril 2019).

NAS, 2018 – The National Academies of Sciences Engineering Medicine. *Understanding the Economics of Microbial Threats: Proceedings of a Workshop*, Washington, DC, The National Academies Press.

Naylor *et al.*, 2004 – Naylor, C. D., C. Chantler et S. Griffiths. « Learning from SARS in Hong Kong and Toronto », *JAMA*, vol. 291, n°20, p. 2483-2487.

Naylor *et al.*, 2018 – Naylor, N. R., R. Atun et N. Zhu. « Estimating the burden of antimicrobial resistance: A systematic literature review », *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 7, n°58.

Needleman *et al.*, 2002 – Needleman, J., P. Buerhaus, S. Mattke, M. Stewart et K. Zelevinsky. « Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals », *New England Journal of Medicine*, vol. 346, n°22, p. 1715-1722.

Neemann et Freifeld, 2017 – Neemann, K. et A. Freifeld. « *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the oncology patient », *Journal of Oncology Practice*, vol. 13, n°1, p. 25-30.

Nelson *et al.*, 2004 – Nelson, J. M., K. E. Smith, D. J. Vugia, T. Rabatsky-Ehr, S. D. Segler, H. D. Kassenborg,…R. M. Hoekstra. « Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 190, n°6, p. 1150-1157.

Nelson *et al.*, 2015a – Nelson, R. E., M. Jones, C.-F. Liu, M. H. Samore, M. E. Evans et N. Graves. « The impact of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on post-discharge healthcare costs and utilization », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 36, p. 534-542.

Nelson *et al.*, 2015b – Nelson, R. E., S. D. Nelson et K. Khader. « The magnitude of time-dependent bias in the estimation of excess length of stay attributable to healthcare-associated infections », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 36, n°9.

Nguyen, 2012 – Nguyen, G. C. « Tip of the iceberg? The emergence of antibiotic-resistant organisms in the IBD population », *Gut Microbes*, vol. 3, n°5, p. 434-436.

Nguyen *et al.*, 2011 – Nguyen, G. C., W. Leung et A. V. Weizman. « Increased risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) infection among patients hospitalized for inflammatory bowel disease in the United States », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 17, n°6, p. 1338-1342.

Nicholson, 2018 – Nicholson, P. *Facing the Facts: Reconsidering Business Innovation Policy in Canada*, Ottawa, ON, Institut de recherche en politiques publiques.

Nicolle, 2013 – Nicolle, L. « Urinary Tract Infection », dans, Nunez, J. F. M., J. S. Cameron et D. G. Oreopoulos (réd.), *The Aging Kidney in Health and Disease*, Londres, Royaume-Uni, Spring Science+Business Media.

NNIS System, 1999 – National Nosocomial Infections Surveillance System. « National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System », *American Journal of Infection Control*, vol. 27, n°6, p. 520-532.

NNIS System, 2001 – National Nosocomial Infections Surveillance System. « National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001 », *American Journal of Infection Control*, vol. 29, n°6, p. 404-421.

NNIS System, 2003 – National Nosocomial Infections Surveillance System. « National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003 », *American Journal of Infection Control*, vol. 31, n°8, p. 481-498.

NORM/NORM-VET, 2017 – NORM/NORM-VET. *Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway*, Oslo, Norvège, Norwegian Veterinary Institute.

Norrish *et al.*, 2013 – Norrish, A., N. Biller-Andorno, P. Ryan et T. H. Lee. « Social Capital Is as Important as Financial Capital in Health Care ». *Harvard Business Review* (20 novembre).

Ocampo *et al.*, 2017 – Ocampo, W., R. Geransar, N. Clayden, J. Jones, J. de Grood, M. Joffe,…J. Conly. « Environmental scan of infection prevention and control practices for containment of hospital-acquired infectious disease outbreaks in acute care hospital settings across Canada », *American Journal of Infection Control*, vol. 45, p. 1116-1126.

OCDE, 2001 – Organisation de coopération et de développement économiques. *La nouvelle économie: mythe ou réalité?*, Paris, France, OCDE.

OCDE, 2015 – Organisation de coopération et de développement économiques. *Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action*, Paris, France, OCDE.

OCDE, 2017 – Organisation de coopération et de développement économiques. *Panorama de la santé 2017*, Paris, France, OCDE.

OCDE, 2018a – Organisation de coopération et de développement économiques. *Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More*, Paris, France, OCDE.

OCDE, 2018b – Organisation de coopération et de développement économiques. *Statistiques de l'OCDE sur la santé 2019*. Adresse : http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/base-donnees-sante.htm (consulté en avril 2019).

O'Connor, 2002 – O'Connor, D. R. *Rapport de la Commission d'enquête sur Walkerton : Les évènements de mai 2000 et les questions connexes*, Toronto, ON, Gouvernement de l'Ontario.

O'Flaherty et Crowley, 2014 – O'Flaherty, N. et B. Crowley. « How to use central venous catheter tip cultures », *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice Edition*, vol. 100, n°2, p. 69-74.

Ofner-Agostini *et al.*, 2006 – Ofner-Agostini, M., A. E. Simor, M. Mulvey, E. Bryce, M. Loeb, A. McGeer,…Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (Health Canada). « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian Aboriginal people », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 27, n°2, p. 204-207.

Ofner-Agostini *et al.*, 2009 – Ofner-Agostini, M., A. Simor, M. Mulvey, A. McGeer, Z. Hirji, M. McCracken,…E. Bryce. « Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 20, n°3, p. e43-48.

Ofori *et al.*, 2018 – Ofori, E., D. Ramai, M. Dhawan, F. Mustafa, J. Gasperino et M. Reddy. « Community-acquired *Clostridium difficile*: Epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies », *Journal of Hospital Infection*, vol. 99, n°4, p. 436-442.

Ohland et Jobin, 2014 – Ohland, C. L. et C. Jobin. « Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and disease », *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, vol. 1, p. 28-40.

OIE, 2016 – Organisation mondiale de la santé animale. *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*, Paris, France, OIE.

OMS, 2009 – Organisation mondiale de la Santé. *Recommandations de l'OMS pour l'hygiène des mains au cours des soins*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2010 – Organisation mondiale de la Santé. *Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB) — 2010 Global Report on Surveillance and Response*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2012a – Organisation mondiale de la Santé. *Résistance aux antimicrobiens dans l'Union européenne et dans le monde*. Adresse : https://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/fr/ (consulté en janvier 2019).

OMS, 2012b – Organisation mondiale de la Santé. *The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance: Options for Action*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2016a – Organisation mondiale de la Santé. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2016b – Organisation mondiale de la Santé. *A Manual for Developing National Action Plans*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2017a – Organisation mondiale de la Santé. *L'approche multisectorielle de l'OMS « Un monde, une santé »*. Adresse : https://www.who.int/features/qa/one-health/fr/ (consulté en février 2019).

OMS, 2017b – Organisation mondiale de la Santé. *Antibacterial Agents in Clinical Development: An Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline, Including Tuberculosis*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2017c – Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices de l'OMS pour l'utilisation chex les animaux de rente destinés à l'alimentation humaine des antimicrobiens importants pour la médecine humaine*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2017d – Organisation mondiale de la Santé. *Augmentation des cas de gonorrhée résistante aux antibiotiques, de nouveaux médicaments sont nécessaires.* Adresse : https://www.who.int/fr/news-room/detail/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed (consulté en janvier 2019).

OMS, 2017e – Organisation mondiale de la Santé. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016-2017*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2018a – Organisation mondiale de la Santé. *Improving Infection Prevention and Control at the Health Facility*, Genève, Suisse, OMS.

OMS, 2018b – Organisation mondiale de la Santé. *The Gonoccoal Antimicrobial Surveillance Program (GASP).* Adresse : https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/gonococcal_resistance/en/ (consulté en décembre 2018).

OMS, 2019a – Organisation mondiale de la Santé. *Investing in the Development of New Antibiotics and their Conservation.* Adresse : https://www.who.int/phi/implementation/consultation_imnadp/en/ (consulté en avril 2019).

OMS, 2019b – Organisation mondiale de la Santé. *Sexually Transmitted Infections (STIs).* Adresse : https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis) (consulté en mai 2019).

OMS, FAO et OIE, 2017 – Organisation mondiale de la Santé, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et Organisation mondiale de la santé animale. *Global Framework for Development & Stewardship to Combat Antimicrobial Resistance: Draft Roadmap*, Genève, Suisse, OMS.

One Health Commission, 2018 – One Health Commission. *What is One Health?* Adresse : https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/ (consulté en novembre 2018).

O'Neill, 2014 – O'Neill, J. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, 2015 – O'Neill, J. *Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, 2016a – O'Neill, J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, 2016b – O'Neill, J. *Vaccines and Alternative Approaches: Reducing our Dependence on Antimicrobials*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

O'Neill, 2016c – O'Neill, J. *Rapid Diagnostics – Stopping Unnecessary Use of Antibiotics*, Londres, Royaume-Uni, Review on Antimicrobial Resistance.

ONU, 1999 – Nations Unies. *Pacte international relatif aux droits civils et politiques*, New York, NY, Nations Unies.

ONU, 2016 – Nations Unies. *At UN, Global Leaders Commit to Act on Antimicrobial Resistance*. Adresse : https://news.un.org/en/story/2016/09/539912-un-global-leaders-commit-act-antimicrobial-resistance (consulté en août 2018).

ONU, 2018 – Nations Unies. *World Population Prospects 2017*. Adresse : https://population.un.org/wpp/DataQuery/ (consulté en juin 2019).

Ota *et al.*, 2009 – Ota, K. V., F. Jamieson, D. N. Fisman, K. E. Jones, I. E. Tamari, L. K. Ng,…S. E. Richardson. « Prevalence of and risk factors for quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Ontario », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 180, n°3, p. 287-290.

Page et Gautier, 2012 – Page, S. W. et P. Gautier. « Use of antimicrobial agents in livestock », *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, vol. 31, n°1, p. 145-188.

Park *et al.*, 2005 – Park, S., S. B. Soumerai, A. S. Adams, J. A. Finkelstein, S. Jang et D. Ross-Degnan. « Antibiotic use following a Korean national policy to prohibit medication dispensing by physicians », *Health Policy Plan*, vol. 20, p. 302-309.

Parker *et al.*, 2008 – Parker, C. M., J. Kutsogiannis, J. Muscedere, D. Cook, P. Dodek, A. G. Day,…Canadian Critical Care Trials Group. « Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: Prevalence, incidence, risk factors, and outcomes », *Journal of Critical Care*, vol. 23, n°1, p. 18-26.

Parkins *et al.*, 2010 – Parkins, M. D., D. B. Gregson, J. D. D. Pitout, T. Ross et K. B. Laupland. « Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection », *Infection*, vol. 38, n°1, p. 25-32.

PCI, 2017 – Prévention et crontrôle des infections Canada. *IPAC Canada Practice Recommendations: Hand Hygiene in Health Care Settings*, Ottawa, ON, PCI.

PCSIN, 2018 – Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales. *Rapport sommaire sur les données de surveillance des infections associées aux soins de santé (IASS), la résistance aux antimicrobiens (RAM) et l'utilisation des antimicrobiens (UAM) du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017*, Ottawa, ON, ASPC.

PE, 2018 – Parlement européen. *MEPs Back Plans to Halt Spread of Drug Resistance from Animals to Humans*. Adresse : http://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20181018IPR16526/meps-back-plans-to-halt-spread-of-drug-resistance-from-animals-to-humans (consulté en mai 2019).

Pelletier *et al.*, 2009 – Pelletier, N., P. Tyedmers, U. Sonesson, A. Scholz, F. Ziegler, A. Flysjo,…H. Silverman. « Not all salmon are created equal: Life cycle assessment (LCA) of global salmon farming systems », *Environmental Science and Technology*, vol. 43, p. 8730-8736.

Perera *et al.*, 2018 – Perera, S. R., A. Taheri, N. H. Khan, R. P. Parti, P. N. Levett, G. B. Horsman,…J. R. Dillon. « Evaluation of a hydrogel-based diagnostic approach for the point-of-care based detection of *Neisseria gonorrhoeae* », *Antibiotic* vol. 7, n°3, p. 70.

Perez-Cobas *et al.*, 2013 – Perez-Cobas, A. E., A. Artacho, H. Knecht, M. L. Ferrus, A. Friedrichs, S. J. Ott,…M. J. Gosalbes. « Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota », *PLoS ONE*, vol. 8, n°11, p. e80201.

Perreten *et al.*, 2010 – Perreten, V., K. Kadlec, S. Schwarz, U. Grönlund Andersson, M. Finn, C. Greko,…D. A. Bemis. « Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: An international multicentre study », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, n°6, p. 1145-1154.

Perron *et al.*, 2015 – Perron, G. G., L. Whyte, P. J. Turnbaugh, J. Goordial, W. P. Hanage, G. Dantas et M. M. Desai. « Functional characterization of bacteria isolated from ancient Arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics », *PLoS ONE*, vol. 10, n°3, p. e0069533.

Perry *et al.*, 2014 – Perry, J. A., E. L. Westman et G. D. Wright. « The antibiotic resistome: What's new? », *Current Opinion in Microbiology*, vol. 21, p. 45-50.

Pescosolido, 2015 – Pescosolido, B. A. « The stigma complex », *Annual Review of Sociology*, vol. 41, p. 87-116.

PEW, 2018 – The Pew Charitable Trusts. *Assessment of Nontraditional Products in Development to Combat Bacterial Infections*. Adresse : http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2017/12/assessment-of-nontraditional-products-in-development-to-combat-bacterial-infections (consulté en juillet 2018).

PEW, 2019 – The Pew Charitable Trusts. *Antibiotics Currently in Global Clinical Development*. Adresse : https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development (consulté en mars 2019).

Pharmaceutical Technology, 2014 – Pharmaceutical Technology. *Nanotech Takes on Antimicrobial Resistance*. Adresse : https://www.pharmaceutical-technology.com/features/featurenanotech-takes-on-antimicrobial-resistance-4447494/ (consulté en mai 2019).

Pittet *et al.*, 2009 – Pittet, D., B. Allegranzi et J. Boyce. « The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 30, n°7, p. 611-622.

Plevneshi *et al.*, 2009 – Plevneshi, A., T. Svoboda, I. Armstrong, G. J. Tyrrell, A. Miranda, K. Green,…Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. « Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease in homeless adults in Toronto », *PLoS ONE*, vol. 4, n°9, p. e7255.

Pong *et al.*, 2018 – Pong, S., P. Holliday et G. Fernie. « Effect of electronic real-time prompting on hand hygiene behaviours in health care workers », *American Journal of Infection Control*, vol. 46, p. 768-774.

PPC, 2019 – Producteurs de poulet du Canada. *Questions et réponses*. Adresse : https://www.producteursdepoulet.ca/faq/ (consulté en mai 2019).

Pradipta *et al.*, 2018 – Pradipta, I. S., L. D. Forsman, J. Bruchfeld, E. Hak et J. W. Alffenaar. « Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis », *Journal of Infection*, vol. 77, n°6, p. 469-478.

Prescott, 2006 – Prescott, J. F. « History of Antimicrobial Usage in Agriculture: An Overview », dans, Aarestrup, F. (réd.), *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, Washington, DC, ASM Press.

Prescott, 2014 – Prescott, J. F. « The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology », *Veterinary Microbiology*, vol. 171, n°3-4, p. 273-278.

Price *et al.*, 2017 – Price, L., J. MacDonald, L. Melone, T. Howe, P. Flowers, K. Currie,…J. Reilly. « Effectiveness of national and subnational infection prevention and control interventions in high-income and upper-middle income countries: A systematic review », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18, n°5, p. e159-e171.

QSSO, 2017 – Qualité des services de santé Ontario. *Chirurgie de qualité : Améliorer les soins chirurgicaux en Ontario*, Toronto, ON, Imprimeur de la Reine pour l'Ontario.

QSSO, 2019 – Qualité des services de santé Ontario. *Hygiène des mains dans les hôpitaux*. Adresse : https://www.hqontario.ca/Rendement-du-syst%C3%A8me/S%C3%A9curit%C3%A9-des-patients-%C3%A0-lh%C3%B4pital/Hygi%C3%A8ne-des-mains-dans-les-h%C3%B4pitaux-delOntario-par-les-membres-du-personnel-soignant (consulté en avril 2019).

Quainoo *et al.*, 2017 – Quainoo, S., J. P. M. Coolen, S. A. F. T. van Hijum, M. A. Huynen, W. J. G. Melchers, W. van Schaik et H. F. L. Wertheim. « Whole-genome sequencing of bacterial pathogens: The future of nosocomial outbreak analysis », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 30, n°4, p. 1015-1063.

Queenan *et al.*, 2016 – Queenan, K., B. Hasler et J. Rushton. « A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: Is there a business case for it? », *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 48, p. 422-427.

RAND Europe, 2014 – RAND Europe. *Estimating the Economic Costs of Antimicrobial Resistance*, Cambridge, Royaume-Uni, RAND Corporation.

Ranji *et al.*, 2008 – Ranji, S. R., M. A. Steinman, K. G. Shoujania et R. Gonzales. « Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: A systematic review and quantitative analysis », *Medical Care*, vol. 46, p. 847-862.

Rao et Higgins, 2016 – Rao, K. et P. D. Higgins. « Epidemiology, diagnosis, and management of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 22, n°7, p. 1744-1754.

Raymond *et al.*, 2016 – Raymond, F., A. A. Ouameur, M. Deraspe, N. Iqbal, H. Gingras, B. Dridi,…J. Corbeil. « The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics », *The ISME Journal*, vol. 10, n°3, p. 707-720.

Redziniak *et al.*, 2009 – Redziniak, D. E., D. R. Diduch, K. Turman, J. Hart, T. L. Grindstaff, J. M. MacKnight et D. J. Mistry. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the athlete », *International Journal of Sports Medicine*, vol. 30, n°8, p. 557-562.

Reid, 2005 – Reid, L. « Diminishing returns? Risk and the duty to care in the SARS epidemic », *Bioethics*, vol. 19, n°4, p. 348-361.

Reid, 2011 – Reid, K. « Merck Ends Trial of Intercell's MRSA Vaccine ». *Business News* (8 juin).

Relman et Lipsitch, 2018 – Relman, D. A. et M. Lipsitch. « Microbiome as a tool and a target in the effort to address antimicrobial resistance », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, n°51, p. 12902-12910.

Rennert-May *et al.*, 2018 – Rennert-May, E., J. Conly, J. Leal, S. Smith et B. Manns. « Economic evaluations and their use in infection prevention and control: A narrative review », *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 7, n°31.

Renwick *et al.*, 2015 – Renwick, M. J., D. M. Brogan et E. Mossialos. « A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics », *The Journal of Antibiotics*, vol. 69, p. 73.

Rex et Outterson, 2016 – Rex, J. H. et K. Outterson. « Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: A benchmark-based worldwide approach », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 16, n°4, p. 500-505.

Rex *et al.*, 2013 – Rex, J. H., B. I. Eisenstein, J. Alder, M. Goldberger, R. Meyer, A. Dane,…J. Jackson. « A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, n°3, p. 269-275.

Rider, 2003 – Rider, D. « Fear of Virus Fuels Racism: Ontario Must Do More to Stop the Return to Days of "Yellow Peril" ». *Ottawa Citizen* (4 avril).

Roberts *et al.*, 2010 – Roberts, R. R., D. Scott et B. Hota. « Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods », *Medical Care*, vol. 48, n°11.

Robinson *et al.*, 2016 – Robinson, T. P., D. P. Bu, J. Carrique-Mas, E. M. Fevre, M. Gilbert, D. Grace,…M. Woolhouse. « Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue », *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 110, p. 377-380.

Roca *et al.*, 2015 – Roca, I., M. Akova, F. Baquero, J. Carlet, M. Cavaleri, S. Coenen,…J. Vila. « The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention », *New Microbes and New Infections*, vol. 6, p. 22-29.

Rodgers et Furones, 2009 – Rodgers, C. J. et M. D. Furones. « Antimicrobial Agents in Aquaculture: Practice, Needs and Issues », dans, Rodgers, C. J. et B. Basurco (réd.), *The Use of Veterinary Drugs and Vaccines in Mediterranean Aquaculture*, Zaragoza, Espagne, CIHEAM.

Rolston *et al.*, 2007 – Rolston, K. V. I., Y. Jiang et M. Matar. « VRE fecal colonization/infection in cancer patients », *Bone Marrow Transplantation*, vol. 39, p. 567.

Ronald *et al.*, 2016 – Ronald, L. A., J. M. FitzGerald, A. Benedetti, J. F. Boivin, K. Schwartzman, G. Bartlett-Esquilant et D. Menzies. « Predictors of hospitalization of tuberculosis patients in Montreal, Canada: A retrospective cohort study », *BMC Infectious Diseases*, vol. 16, n°1, p. 679.

Roope *et al.*, 2019 – Roope, L. S. J., R. D. Smith, K. B. Pouwels, J. Buchanan, L. Abel, P. Eibich,…S. Wordsworth. « The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute », *Science*, vol. 364, n°6435, p. eaau4679.

Rosner *et al.*, 2004 – Rosner, A. J., D. L. Becker, A. H. Wong, E. Miller et J. M. Conly. « The costs and consequences of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection treatments in Canada », *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, vol. 15, n°4, p. 213-220.

Rovithis, 2013 – Rovithis, D. « Do health economic evaluations using observational data provide reliable assessment of treatment effects? », *Health Economics Review*, vol. 3, n°21.

Ruderman *et al.*, 2006 – Ruderman, C., C. S. Tracy, C. M. Bensimon, M. Bernstein, L. Hawryluck, R. Zlotnik Shaul et R. E. G. Upshur. « On pandemics and the duty to care: Whose duty? Who cares? », *BMC Medical Ethics*, vol. 7, n°5, p. 1-6.

Rumore *et al.*, 2018 – Rumore, J., L. Tschetter, A. Kearnery, R. Kandar, R. McCormick, M. Walker,…C. Nadon. « Evaluation of whole-genome sequencing for outbreak detection of verotoxigenic *Escherichia coli* O15:H7 from the Canadian perspective », *BMC Genomics*, vol. 19, p. 870.

Ruppé *et al.*, 2018 – Ruppé, E., A. Andremont et L. Armand-Lefèvre. « Digestive tract colonization by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in travellers: An update », *Travel Medicine and Infectious Disease*, vol. 21, p. 28-35.

Sabbagh *et al.*, 2019 – Sabbagh, P., S. M. Riahi, H. R. Gamble et A. Rostami. « The global and regional prevalence, burden, and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV-infected people: A systematic review and meta-analysis », *American Journal of Infection Control*, vol. 47, n°3, p. 323-333.

Sabuncu *et al.*, 2009 – Sabuncu, E., J. David et C. Bernede-Bauduin. « Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007 », *PLoS Medicine*, vol. 6, p. e1000084.

Sachs, 2018 – Sachs, J. *Where to Move if You Want to Be Happy*. Adresse : http://jeffsachs.org/2018/03/where-to-move-if-you-want-to-be-happy/ (consulté en mai 2019).

Safdar et Maki, 2002 – Safdar, N. et D. G. Maki. « The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida* », *Annals of Internal Medicine*, vol. 136, n°11, p. 834-844.

Sapkota *et al.*, 2008 – Sapkota, A., A. R. Sapkota, M. Kucharski, J. Burke, S. McKenzie, P. Walker et R. Lawrence. « Aquaculture practices and potential human health risks: Current knowledge and future priorities », *Environment International*, vol. 34, p. 1215-1226.

Sarkissian *et al.*, 2016 – Sarkissian, E. J., I. Gans, M. A. Gunderson, S. H. Myers, D. A. Spiegel et J. M. Flynn. « Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections: Emerging trends over the past decade », *Journal of Pediatric Orthopaedics*, vol. 36, n°3, p. 323-327.

Sartelli *et al.*, 2013 – Sartelli, M., F. Catena, L. Ansaloni, E. Moore, M. Malangoni, G. Velmahos,…W. Ishii. « Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: An observational prospective study (CIAOW Study) », *World Journal of Emergency Surgery*, vol. 8, n°1, p. 1.

SCFP, 2009 – Syndicat canadien de la fonction publique. *Infections associées aux soins de santé : document d'information*, Ottawa, ON, SCFP.

Schäffler et Breitrück, 2018 – Schäffler, H. et A. Breitrück. « *Clostridium difficile* – From colonization to infection », *Frontiers in Microbiology*, vol. 9, p. 646.

Scheckler *et al.*, 1998 – Scheckler, W. E., D. Brimhall, A. S. Buck, B. M. Farr, C. Friedman, R. A. Garibaldi,…S. L. Solomon. « Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus panel report », *American Journal of Infection Control*, vol. 26, n°1, p. 47-60.

Schneewind et Block, s.d. – Schneewind, O. et L. Block. *Vaccines to Prevent Antibiotic-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections*. Adresse : https://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/4_OSchneewind_Staphylococcal_Vaccines_gvirf16.pdf?ua=1 (consulté en avril 2019).

Schwartz et Morris, 2018 – Schwartz, K. L. et S. K. Morris. « Travel and the spread of drug-resistant bacteria », *Current Infectious Disease Reports*, vol. 20, n°9, p. 29.

Scott *et al.*, 2018 – Scott, A. M., E. Beller, P. Glasziou, J. Clark, R. W. Ranakusuma, O. Byambasuren,…C. Del Mar. « Is antimicrobial administration to food animals a direct threat to human health? A rapid systematic review », *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 52, n°3, p. 316-323.

Seiffert *et al.*, 2013 – Seiffert, S. N., M. Hilty, V. Perreten et A. Endimiani. « Extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative organisms in livestock: An emerging problem for human health? », *Drug Resistance Updates*, vol. 16, n°1-2, p. 22-45.

Sepehri *et al.*, 2014 – Sepehri, S., G. Poliquin, N. Alfattoh, D. Boyd, M. Mulvey, A. Denisuik,…A. Walkty. « Osteomyelitis due to multiple carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: The first case report of a GES-13-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolate in Canada », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 25, n°4, p. 229-231.

Seppälä *et al.*, 1997 – Seppälä, H., T. Klaukka, J. Vuopio-Varkila, A. Muotiala, H. Helenius, K. Lager,…Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. « The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, n°7, p. 441-446.

Shales, 2018 – Shales, D. *REVAMP: Congress Contemplates a Fix for Antibiotic Resistance*. Adresse : https://www.acsh.org/news/2018/07/11/shlaes-711-13179 (consulté en juillet 2018).

Shang *et al.*, 2015 – Shang, J., P. Stone et E. Larson. « Studies on nurse staffing and health care-associated infection: Methodological challenges and potential solutions », *American Journal of Infection Control*, vol. 43, n°6, p. 581-588.

Sharpe et Murray, 2011 – Sharpe, A. et A. Murray. *State of the Evidence on Health as a Determinant of Productivity*, Ottawa, ON, Centre for the Study of Living Standards (CSLS).

Shea, 2003 – Shea, K. M. « Antibiotic resistance: What is the impact of agricultural uses of antibiotics on children's health? », *Pediatrics*, vol. 112, n°1, p. 253-258.

Sheldon, 2003 – Sheldon, P. « US Approves Force in Detaining Possible SARS Carriers ». *New York Times* (7 mai).

Shin *et al.*, 2016 – Shin, J. H., K. P. High et C. A. Warren. « Older is not wiser, immunologically speaking: Effect of aging on host response to *Clostridium difficile* infections », *Journals of Gerontology - Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 71, n°7, p. 916-922.

Shlaes et Bradford, 2018 – Shlaes, D. M. et P. A. Bradford. « Antibiotics - From there to where?: How the antibiotic miracle is threatened by resistance and a broken market and what we can do about it », *Pathogens and Immunity*, vol. 3, n°1, p. 19-43.

Shorr *et al.*, 2010 – Shorr, A. F., N. Haque et C. Taneja. « Clinical and economic outcomes for patients with health care-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 48, p. 3258-3262.

Shoven et Whalley, 1992 – Shoven, J. B. et J. Whalley. *Applying General Equilibrium*. Cambridge, Royaume-Uni, Cambridge University Press.

Shrestha *et al.*, 2017 – Shrestha, P., B. S. Cooper et J. Coast. *Enumerating the Economic Cost of Antimicrobial Resistance per Antibiotic Consumed to Inform the Evaluation of Interventions Affecting their Use*, Oxford, Royaume-Uni, Infectious Diseases Data Observatory.

Shrive *et al.*, 2009 – Shrive, F. M. C., W. A. Ghali, C. Donaldson et B. J. Manns. « The impact of using different costing methods on the results of an economic evaluation of cardiac care: Microcosting vs gross-costing approaches », *Health Economics*, vol. 18, n°4, p. 377-388.

Simon *et al.*, 2015 – Simon, A. K., G. A. Hollander et A. McMichael. « Evolution of the immune system in humans from infancy to old age », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 282, n°1821, p. 20143085.

Simpkin *et al.*, 2017 – Simpkin, V. L., M. J. Renwick, R. Kelly et E. Mossialos. « Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: Progress, challenges and next steps », *The Journal of Antibiotics*, vol. 70, n°12, p. 1087-1096.

Singer *et al.*, 2016 – Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer,…D. C. Angus. « The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n°8, p. 801-810.

Siu et Wong, 2004 – Siu, A. et Y. R. Wong. « Economic impact of SARS: The case of Hong Kong », *Asian Economic Papers*, vol. 3, n°1, p. 62-83.

Skerlev et Čulav-Košćak, 2014 – Skerlev, M. et I. Čulav-Košćak. « Gonorrhea: New challenges », *Clinics in Dermatology*, vol. 32, n°2, p. 275-281.

Small *et al.*, 2010 – Small, C. L., C. R. Shaler, S. McCormick, M. Jeyanathan, D. Damjanovic, E. G. Brown,…Z. Xing. « Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial superinfection by impairing NK cell responses in the lung », *Journal of Immunology*, vol. 184, n°4, p. 2048-2056.

Smith, 2006 – Smith, R. D. « Responding to global infectious disease outbreaks: Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management », *Social Science & Medicine*, vol. 63, p. 3113-3123.

Smith et Coast, 2012 – Smith, R. et J. Coast. *The Economic Burden of Antimicrobial Resistance: Why It Is More Serious than Current Studies Suggest*, Londres, Royaume-Uni, London School of Hygiene & Tropical Medicine.

Smith et Coast, 2013 – Smith, R. et J. Coast. « The true cost of antimicrobial resistance », *BMJ*, vol. 346, p. f1493.

Smith *et al.*, 1999 – Smith, K. E., J. M. Besser, C. W. Hedberg, F. T. Leano, J. B. Bender, J. H. Wicklund,…M. T. Osterholm. « Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998 », *New England Journal of Medicine*, vol. 340, n°20, p. 1525-1532.

Smith *et al.*, 2005 – Smith, R., M. Yago, M. Millar et J. Coast. « Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: The application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance », *Journal of Health Economics* vol. 24, p. 1055-1075.

Smith *et al.*, 2006 – Smith, R. D., M. Yago, M. Millar et J. Coast. « A macroeconomic approach to evaluating policies to contain antimicrobial resistance: A case study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) », *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 5, n°1, p. 55-65.

Smith *et al.*, 2015 – Smith, E. M., M. A. Khan, A. Reingold et J. P. Watt. « Group B streptococcus infections of soft tissue and bone in California adults, 1995–2012 », *Epidemiology & Infection*, vol. 143, n°15, p. 3343-3350.

Smyczek *et al.*, 2019 – Smyczek, P., A. Chu et B. A. Berenger. « A case of an emerging international strain of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in a male with urethral discharge », *Canadian Family Physician,* vol. 65, p. 552-554.

Sneeringer *et al.*, 2015 – Sneeringer, S., J. M. MacDonald, N. Key, W. D. McBride et K. Mathews. *Economics of Antibiotic Use in U.S. Livestock Production*, Washington, DC, U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service.

SoinsSantéCAN et CCNMI, 2016 – SoinsSantéCAN et Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. *Rassembler les pièces du puzzle : un plan d'action national sur la gérance des antimicrobiens*, Ottawa, ON, SoinsSantéCAN et CCNMI.

Somayaji *et al.*, 2016 – Somayaji, R., M. A. R. Priyantha, J. E. Rubin et D. Church. « Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: Report of 24 cases », *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 85, n°4, p. 471-476.

Souverein *et al.*, 2016 – Souverein, D., P. Houtman et S. Euser. « Costs and benefits associated with the MRSA search and destroy policy in a hospital in the region Kennemerland, The Netherlands », *PLoS ONE*, vol. 11, n°2, p. e0148175.

Speksnijder *et al.*, 2015 – Speksnijder, D. C., D. J. Mevius, C. J. M. Brushchke et J. A. Wagenaar. « Reduction of veterinary antimicrobial use in the Netherlands. The Dutch success model », *Zoonoses and Public Health*, vol. 62, p. 79-87.

St. John *et al.*, 2009 – St. John, R. K., A. King, D. de Jong, M. Bodie-Collins, S. G. Squires et T. W. S. Tam. « Border screening for SARS », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 11, n°1, p. 6-10.

Stapleton *et al.*, 2016 – Stapleton, P. J., M. Murphy, N. McCallion, M. Brennan, R. Cunney et R. J. Drew. « Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: A systematic review », *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, vol. 101, n°1, p. F72-F78.

StatCan, 2018a – Statistique Canada. *Tableau 282-0008. Enquête sur la population active (EPA), estimations selon le Système de classification des industries de l'Amérique du Nord (SCIAN), le sexe et le groupe d'âge, annuel* Ottawa, ON, StatCan.

StatCan, 2018b – Statistique Canada. *Base de données sur le commerce international canadien de marchandises*, Ottawa, ON, StatCan.

StatCan, 2018c – Statistique Canada. *Tableau 36-10-0402-01. Produit intérieur brut (PIB) aux prix de base, par industries, provinces et territoires (x 1 000 000)*, Ottawa, ON, StatCan.

StatCan, 2018d – Statistique Canada. *Tableau 17-10-0009-01. Estimations de la population, trimestrielles*, Ottawa, ON, StatCan.

StatCan, 2019 – Statistique Canada. *Tableau 13-10-0394-01. Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge*, Ottawa, ON, StatCan.

Statista, s.d. – Statista. *Global Travel and Tourism Industry - Statistics and Facts.* Adresse : https://www.statista.com/topics/962/global-tourism/ (consulté en mai 2019).

Stelfox *et al.*, 2003 – Stelfox, H. T., D. W. Bates et D. A. Redelmeier. « Safety of patients isolated for infection control », *JAMA*, vol. 290, n°14, p. 1899-1905.

Stenstrom *et al.*, 2009 – Stenstrom, R., E. Grafstein, M. Romney, J. Fahimi, D. Harris, G. Hunte,…J. Christenson. « Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in a Canadian emergency department », *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 11, n°5, p. 430-438.

Stephens *et al.*, 2018 – Stephens, N., L. Di Silvio, I. Dunsford, M. Ellis, A. Glencross et A. Sexton. « Bringing cultured meat to market: Technical, socio-political, and regulatory challenges in cellular agriculture », *Trends in Food Science & Technology*, vol. 78, p. 155-166.

Story *et al.*, 2007 – Story, A., S. Murad, W. Roberts, M. Verheyen, A. C. Hayward et London Tuberculosis Nurses Network. « Tuberculosis in London: The importance of homelessness, problem drug use and prison », *Thorax*, vol. 62, n°8, p. 667-671.

Streefland *et al.*, 1999 – Streefland, P., A. M. R. Chowdhury et P. Ramos-Jiminez. « Patterns of vaccination acceptance », *Social Science & Medicine*, vol. 49, p. 1705-1716.

Sun *et al.*, 2016 – Sun, K., V. K. Yajjala, C. Bauer, G. A. Talmon, K. J. Fischer, T. Kielian et D. W. Metzger. « Nox2-derived oxidative stress results in inefficacy of antibiotics against post-influenza *S. aureus* pneumonia », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 213, n°9, p. 1851-1864.

Sundqvist *et al.*, 2009 – Sundqvist, M., P. Geli, D. I. Andersson, M. Sjolund-Karlsson, A. Runehagen, H. Cars,…G. Kahlmeter. « Little evidence for the reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, n°2, p. 350-360.

Suzuki, 2010 – Suzuki, S. « Tetracycline resistance gene in Asian aquatic environments », dans, Hamamura, N., S. Suzuki, S. Mendo, S. Barrosao, C. M. Iwata et S. Tanabe (réd.), *Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry - Biological Responses to Contaminants*, Tokyo, Japon, TERAPUB.

Swaminathan *et al.*, 2017 – Swaminathan, S., J. Prasad, A. C. Dhariwal, R. Guleria, M. C. Misra, R. Malhotra,…P. Srikantiah. « Strengthening infection prevention and control and systematic surveillance of healthcare associated infections in India », *BMJ*, vol. 358, p. j3768.

Tabak *et al.*, 2013 – Tabak, Y. P., M. D. Zilberberg, R. S. Johannes, X. Sun et L. C. McDonald. « Attributable burden of hospital-onset *Clostridium difficile* infection: A propensity score matching study », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 34, n°6, p. 588-596.

Tam *et al.*, 2018 – Tam, J., T. Hamza, B. Ma, K. Chen, G. L. Beilhartz, J. Ravel,…R. A. Melnyk. « Host-targeted niclosamide inhibits *C. difficile* virulence and prevents disease in mice without disrupting the gut microbiota », *Nature Communications*, vol. 9, n°1, p. 5233.

Tang *et al.*, 2017 – Tang, K. L., N. P. Caffrey, D. B. Nóbrega, S. C. Cork, P. E. Ronksley, H. W. Barkema,…J. D. Kellner. « Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: A systematic review and meta-analysis », *The Lancet Planetary Health*, vol. 1, n°8, p. e316-e327.

Teillant *et al.*, 2015 – Teillant, A., S. Ganda, D. Barter, D. J. Morgan et R. Laximinarayan. « Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: A literature review and modelling study », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 15, n°12, p. 1429-1437.

Thampi *et al.*, 2015 – Thampi, N., A. Showler, L. Burry, A. D. Bai, M. Steinberg et D. R. Ricciuto. « Multicenter study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Impact of length of stay and intensity of care », *American Journal of Infection Control*, vol. 43, p. 739-744.

The Canadian Press, 2018 – The Canadian Press. *"It's an Epidemic": Inexpensive Crystal Meth Eclipsing Opioids on the Prairies*. Adresse : https://www.cbc.ca/news/canada/manitoba/meth-crisis-prairies-1.4881629 (consulté en mars 2018).

Tian *et al.*, 2018 – Tian, X., S. Sun, X. Jia, H. Zou, S. Li et L. Zhang. « Epidemiology of and risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Results of a double case-control study », *Infection and Drug Resistance*, vol. 11, p. 1339-1346.

Tilg et Kaser, 2011 – Tilg, H. et A. Kaser. « Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 121, n°6, p. 2126-2132.

Tonutti *et al.*, 2017 – Tonutti, M., D. S. Elson, G. Z. Yang, A. W. Darzi et M. H. Sodergren. « The role of technology in minimally invasive surgery: State of the art, recent developments and future directions », *Postgraduate Medical Journal*, vol. 93, n°1097, p. 159-167.

Travers et Barza, 2002 – Travers, K. et M. Barza. « Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n°Supplement_3, p. S131-S134.

Trecarichi *et al.*, 2012 – Trecarichi, E. M., R. Cauda et M. Tumbarello. « Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections », *Future Microbiology*, vol. 7, n°10, p. 1173-1189.

Tru-D SmartUVC, 2019 – Tru-D SmartUVC. *About Tru-D*. Adresse : https://tru-d.com/vancouver-general-hospital-first-in-canada-to-use-tru-d-smartuvc-superbug-killing-robot/ (consulté en avril 2019).

Turnbaugh *et al.*, 2007 – Turnbaugh, P. J., R. E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight et J. I. Gordon. « The human microbiome project », *Nature*, vol. 449, p. 804-810.

Turner *et al.*, 2017 – Turner, R. B., K. Lalikian, M. Fry, J. Schwartz, D. Chan et R. Won. « Impact of rapid identification of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection without antimicrobial stewardship intervention on antibiotic optimization and clinical outcomes », *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 89, n°2, p. 125-130.

Tusevljak *et al.*, 2013 – Tusevljak, N., L. Dutil, A. Rajic, F. C. Uhland, C. McClure, S. St-Hilaire,…S. McEwen. « Antimicrobial use and resistance in aquaculture: Findings of a globally administered survey of aquaculture-allied professionals », *Zoonoses and Public Health*, vol. 60, p. 426-436.

Tyers et Wright, 2019 – Tyers, M. et G. D. Wright. « Drug combinations: A strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 17, n°3, p. 141-155.

Ugarte-Torres *et al.*, 2018 – Ugarte-Torres, A., S. Perry, A. Franko et D. L. Church. « Multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila* causing fatal bilateral necrotizing fasciitis in an immunocompromised patient: A case report », *Journal of Medical Case Reports*, vol. 12, n°1, p. 326.

UNWTO, 2018 – World Tourism Organization. *UNWTO Tourism Highlights: 2018 Edition*, Madrid, Espagne, UNWTO.

Vachon *et al.*, 2018 – Vachon, J., V. Gallant et W. Siu. « Tuberculosis in Canada, 2016 », *Canada Communicable Disease Report*, vol. 44, n°3/4, p. 75-81.

Valdiserri, 2014 – Valdiserri, R. O. « HIV/AIDS stigma: An impediment to public health », *American Journal of Public Health*, vol. 92, n°3, p. 341-342.

Valiquette *et al.*, 2014 – Valiquette, L., C. N. A. Chakra et K. B. Laupland. « Financial impact of health care-associated infections: When money talks », *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 25, n°2, p. 71-74.

Vallejo-Torres *et al.*, 2018 – Vallejo-Torres, L., M. Pujol, E. Shaw, I. Wiegand, J. M. Vigo, M. Stoddart,…N. Cuperus. « Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: A retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: The COMBACTE-MAGNET, RESCUING study », *BMJ Open*, vol. 8, n°4, p. e020251.

Vanderkooi *et al.*, 2011 – Vanderkooi, O. G., D. L. Church, J. MacDonald, F. Zucol et J. D. Kellner. « Community-based outbreaks in vulnerable populations of invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 5 and 8 in Calgary, Canada », *PLoS ONE*, vol. 6, n°12, p. e28547.

Varma *et al.*, 2005 – Varma, J. K., K. D. Greene, J. Ovitt, T. J. Barrett, F. Medalla et F. J. Angulo. « Hospitalization and antimicrobial resistance in *Salmonella* outbreaks, 1984-2002 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 11, n°6, p. 943-946.

Vasudevan *et al.*, 2015 – Vasudevan, A., B. I. Memon, A. Mukhopadhyay, J. Li et P. A. Tambyah. « The costs of nosocomial resistant gram negative intensive care unit infections among patients with the systemic inflammatory response syndrome - A propensity matched case control study », *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 4, n°1, p. 3.

Vayalumkal *et al.*, 2012 – Vayalumkal, J. V., K. N. Suh, B. Toye, K. Ramotar, R. Saginur et V. R. Roth. « Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): An affliction of the underclass », *Canadian Journal of Emergency Medicine*, vol. 14, n°6, p. 335-343.

Vega, 2016 – Vega, M. Y. « Combating Stigma and Fear: Applying Psychosocial Lessons Learned from the HIV Epidemic and SARS to the Current Ebola Crisis », dans, Kuriansky, J. (réd.), *The Psychosocial Aspects of a Deadly Epidemic: What Ebola Has Taught Us about Holistic Healing*, Santa Barbara, CA, ABC-CLIO, LLC.

Ventola, 2015 – Ventola, C. L. « The antibiotic crisis: Part 1: Causes and threats », *Pharmacy and Therapeutics*, vol. 40, n°4, p. 277-283.

Vicente et Christoffersen, 2006 – Vicente, K. J. et K. Christoffersen. « The Walkerton *E. coli* outbreak: A test of Rasmussen's framework for risk management in a dynamic society », *Theoretical Issues in Ergonomics Science*, vol. 7, n°2, p. 93-112.

Vidovic *et al.*, 2014 – Vidovic, S., C. Caron, A. Taheri, S. D. Thakur, T. D. Read, A. Kusalik et J. R. Dillon. « Using crude whole-genome sequencing assemblies of *Neisseria gonorrhoeae* as a platform for strain analysis: Clonal spread of gonorrhea infection in Saskatchewan, Canada », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 52, n°10, p. 3772-3776.

Vos, 2007 – Vos, M. C. *The Secrets of MRSA Control in the Netherlands*, communication présentée dans le cadre du MRSA - Learning from the Best, Londres, Roayume-Uni.

Vrbova *et al.*, 2012 – Vrbova, L., K. Johnson, Y. Whitfield et D. Middleton. « A descriptive study of reportable gastrointestinal illnesses in Ontario, Canada, from 2007 to 2009 », *BMC Public Health*, vol. 12, n°1, p. 970.

Walkty et Karlowsky, 2012 – Walkty, A. et J. Karlowsky. *Microbiology of Intra-Abdominal Infections: Pathogens, Work-up, and Antimicrobial Susceptibility*, Winnipeg, MB, Diagnostic Services of Manitoba.

Walther *et al.*, 2012 – Walther, B., J. Hermes, C. Cuny, L. H. Wieler, S. Vincze, Y. Abou Elnaga,…A. Lubke-Becker. « Sharing more than a friendship - Nasal colonization with coagulase-positive Staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners », *PLoS ONE*, vol. 7, n°4, p. e35197.

Wang *et al.*, 2018 – Wang, H., H. Tong, H. Liu, Y. Wang, R. Wang, H. Gao,…C. Wang. « Effectiveness of antimicrobial-coated central venous catheters for preventing catheter-related blood-stream infections with the implementation of bundles: A systematic review and network meta-analysis », *Annals of Intensive Care*, vol. 8, n°1, p. 71.

Webb *et al.*, 2017 – Webb, H. E., F. J. Angulo, S. A. Granier, H. Morgan Scott et G. H. Loneragan. « Illustrative examples of probable transfer of resistance determinants from food animals to humans: Streptothricins, glycopeptides, and colistin », *F1000 Research*, vol. 6, p. 1805.

Weese, 2010 – Weese, J. S. « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals », *ILAR Journal*, vol. 51, n°3, p. 233-244.

Weese *et al.*, 2006 – Weese, J. S., F. Caldwell, B. M. Willey, B. N. Kreiswirth, A. McGeer, J. Rousseau et D. E. Low. « An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital », *Veterinary Microbiology*, vol. 114, n°1-2, p. 160-164.

Wees *et al.*, 2013 – Weese, J. S., S. W. Page et J. F. Prescott. « Antimicrobial Stewardship in Animals », dans, Giguere, S., J. F. Prescott et P. M. Dowling (réd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5e éd., Oxford, Royaume-Uni, John Wiley & Sons, Inc.

Weigelt *et al.*, 2010 – Weigelt, J. A., B. A. Lipsky, Y. P. Tabak, K. G. Derby, M. Kim et V. Gupta. « Surgical site infections: Causative pathogens and associated outcomes », *American Journal of Infection Control*, vol. 38, n°2, p. 112-120.

Weiner *et al.*, 2016 – Weiner, L. M., A. K. Webb, B. Limbago, M. A. Dudeck, J. Patel, A. J. Kallen,…D. M. Sievert. « Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014 », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 37, n°11, p. 1288-1301.

Wellcome Trust, 2018 – Wellcome Trust. *Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment*, Londres, Royaume-Uni, Wellcome Trust.

Wieler *et al.*, 2011 – Wieler, L. H., C. Ewers, S. Guenther, B. Walther et A. Lübke-Becker. « Methicillin-resistant Staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: Nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples », *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 301, n°8, p. 635-641.

Williams *et al.*, 2011 – Williams, J., D. Gonzalez-Medina et Q. Le. « Infectious diseases and social stigma », *Medical and Health Science Journal*, vol. 7, p. 2-14.

Williams-Nguyen *et al.*, 2016 – Williams-Nguyen, J., J. B. Sallach, S. Bartelt-Hunt, A. B. Boxall, L. M. Durso, J. E. McLain,…J. L. Zilles. « Antibiotics and antibiotic resistance in agroecosystems: State of science », *Journal of Environmental Quality*, vol. 45, p. 394-406.

Wirtz *et al.*, 2013 – Wirtz, V. J., J. J. Herrera-Patino, Y. Santa-Ana-Tellez, A. Dreser, M. Elseviers et R. H. Vander Stichele. « Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries », *Tropical Medicine and International Health*, vol. 18, p. 665-673.

Woerther *et al.*, 2017 – Woerther, P. L., A. Andremont et A. Kantele. « Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: Impact of colonization at individual and community level », *Journal of Travel Medicine*, vol. 24, n°suppl_1, p. S29-S34.

Wong *et al.*, 2004 – Wong, T., A. Singh, J. Mann, L. Hansen et S. McMahon. « Gender differences in bacterial STIs in Canada », *BMC Womens Health*, vol. 4 Suppl 1, p. S26.

Wright, 2007 – Wright, G. D. « The antibiotic resistome: The nexus of chemical and genetic diversity », *Nature Reviews Microbiology*, vol. 5, p. 175-186.

Wright, 2016 – Wright, G. D. « Antibiotic adjuvants: Rescuing antibiotics from resistance », *Trends in Microbiology*, vol. 24, n°11, p. 862-871.

Ye *et al.*, 2008 – Ye, X., V. Sikirica, J. R. Schein, R. Grant, V. Zarotsky, D. Doshi,…A. A. Riedel. « Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: A retrospective claims database analysis », *Clinical Therapeutics*, vol. 30, n°2, p. 358-371.

Yerushalmi *et al.*, 2016 – Yerushalmi, E., P. Hunt, S. Hoorens, C. Sauboin et R. Smith. *The Potential Economic Benefits of a Malaria Vaccine for Children: A General Equilibrium Analysis Applied to Ghana*, Birmingham, Royaume-Uni, Birmingham City Business School.

You et Silbergeld, 2014 – You, Y. et E. K. Silbergeld. « Learning from agriculture: Understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion », *Frontiers in Microbiology*, vol. 5, p. 1-10.

Young et Khadaroo, 2014 – Young, P. Y. et R. G. Khadaroo. « Surgical site infections », *Surgical Clinics of North America*, vol. 94, n°6, p. 1245-1264.

Zhuo *et al.*, 2018 – Zhuo, A., M. Labbate, J. M. Norris, G. L. Gilbert, M. P. Ward, B. V. Bajorek,…D. Dominey-Howes. « Opportunities and challenges to improving antibiotic prescribing practices through a One Health approach: Results of a comparative survey of doctors, dentists and veterinarians in Australia », *BMJ Open*, vol. 8, n°3, p. e020439-e020439.

Zilberberg et Shorr, 2013 – Zilberberg, M. D. et A. F. Shorr. « Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000–2009 », *Infection Control & Hospital Epidemiology*, vol. 34, n°9, p. 940-946.

Zilberberg *et al.*, 2017 – Zilberberg, M. D., B. H. Nathanson, K. Sulham, W. Fan et A. F. Shorr. « Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis », *BMC Infectious Diseases*, vol. 17, n°1, p. 279.

Zinsstag *et al.*, 2011 – Zinsstag, J., E. Schelling, D. Waltner-Toews et M. Tanner. « From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being », *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 101, n°3-4, p. 148-156.

Zoutman *et al.*, 2003 – Zoutman, D. E., B. D. Ford, E. Bryce, M. Gourdeau, G. Hebert, E. Henderson et S. Paton. « The state of infection surveillance and control in Canadian acute care hospitals », *American Journal of Infection Control*, vol. 31, n°5, p. 266-273.

Zoutman et Ford, 2008 – Zoutman, D. E. et B. D. Ford. « A comparison of infection control program resources, activities, and antibiotic resistant organism rates in Canadian actue care hospitals in 1999 and 2005: Pre- and post-severe acute respiratory syndrome », *American Journal of Infection Control*, vol. 36, n°10, p. 711-717.

Zoutman *et al.*, 2008 – Zoutman, D. E., B. D. Ford et J. Gauthier. « A cross-Canada survey of infection prevention and control in long-term care facilities », *American Journal of Infection Control*, vol. 37, n°5, p. 358-363.

Appendices

- **Appendice A — Estimation épidémiologique des syndromes cliniques importants**
- **Appendice B — Coûts hospitaliers et pondération bactérienne**
- **Appendice C — Détails techniques du modèle d'EGCD du comité d'experts**

Appendice A — Estimation épidémiologique des syndromes cliniques importants

Le comité d'experts a décidé d'examiner les syndromes pour lesquels la RAM est prévalente et a les plus gros effets. Ces syndromes sont les infections gastro-intestinales bactériennes (IGB), les infections sanguines, les infections à *Clostridium difficile* (ICD), les infections intra-abdominales (IIA), les infections musculosquelettiques (IMS), la pneumonie, les infections transmises sexuellement (ITS), les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), la tuberculose et les infections des voies urinaires (IVU). Le comité a estimé les critères épidémiologiques de l'incidence, de la résistance (aux antimicrobiens de première ligne), de la mortalité et de la morbidité (augmentation de la longueur du séjour hospitalier, ou LSH) pour chaque syndrome. Les détails sont fournis ci-dessous (et résumés au tableau 2.2). Pour tenir compte des effets sur l'ensemble de la population canadienne (et non seulement sur les personnes étant récemment entrées en contact avec le système de santé), le comité d'experts a utilisé des estimations portant à la fois sur les infections associées aux soins de santé et sur les infections d'origine communautaire, lorsque c'était possible. Pour cela, il a analysé les publications, sans toutefois procéder à un examen systématique. Le comité fait remarquer que les défis auxquels il s'est heurté pour ces estimations témoignent des importantes lacunes de données concernant la RAM au Canada.

A.1 INFECTIONS GASTRO-INTESTINALES BACTÉRIENNES (IGB)

Incidence

Une étude descriptive des IGB déclarables en Ontario entre 2007 et 2009 a révélé que l'incidence moyenne de ces infections, à l'exclusion des ICD, était de 55 pour 100 000 (Vrbova *et al.*, 2012). Le comité d'experts fait remarquer qu'il s'agit d'une sous-estimation des IGB au Canada, car seules les infections déclarées à une agence de la santé publique ontarienne sont incluses.

Résistance

L'ASPC déclare la résistance concernant *Salmonella* (ASPC, 2017a). Le taux de résistance de *S. typhi* et *S. paratyphi* à plusieurs catégories d'antimicrobiens était de 19 % et celui de *Salmonella* non typhoïdique était de 11 %. La moyenne de ces deux valeurs était de 15 % et c'est elle que le comité d'experts a utilisée comme approximation du taux de résistance des IGB.

Mortalité

Un examen des épidémies de *Salmonella* non typhoïdique aux États-Unis a révélé que le taux de mortalité des infections causées par des bactéries résistantes était de 0,04 % supérieur au taux des infections causées par des souches sensibles (0,1 % contre 0,06 %) (Varma *et al.*, 2005)[21]. Le comité d'experts a utilisé ces chiffres comme valeur de substitution du taux de mortalité et de la hausse du taux de mortalité pour toutes les IGB.

Morbidité

Contrairement à ce qui a été fait pour les critères de morbidité concernant les autres syndromes (autres que les ITS), le comité d'experts a décidé d'utiliser le nombre de jours supplémentaires avec diarrhée, et non le nombre de jours supplémentaires d'hospitalisation, pour la morbidité relative aux IGB. La moyenne de trois études fournissant des données sur le sujet était de 2,33 jours (Marano *et al.*, 2000 cité dans Smith *et al.*, 1999; Travers et Barza, 2002; Nelson *et al.*, 2004).

A.2 INFECTIONS SANGUINES

Incidence

Dans la région de Calgary entre 2000 et 2004, l'incidence annuelle des infections sanguines déclarées dans la communauté était de 81,6 pour 100 000 (Laupland *et al.*, 2007a). Dans la région de Victoria, entre 1998 et 2005, elle était de 101,2 pour 100 000 (Laupland *et al.*, 2013). L'incidence moyenne de ces deux études est donc de 91,4 pour 100 000.

Résistance

Dans la région de Calgary entre 2000 et 2006, on a recensé 1 373 cas de bactériémie SASM et 169 cas de bactériémie SARM (une infection sanguine) (Laupland *et al.*, 2008c); par conséquent, 11 % des cas concernaient *S. aureus* résistant. Toujours dans la région de Calgary entre 2000 et 2006, parmi les isolats d'infections sanguines à *E. coli* testés, la réduction de la sensibilité a été observée dans 19 % des cas pour l'amoxicilline-clavulanate, dans 12 % des cas pour la ciprofloxacine, dans 4 % des cas pour la ceftriaxone et dans 3 % des cas pour la pipéracilline-tazobactam; mais jamais pour l'imipénem (Laupland *et al.*, 2008b). La résistance moyenne des infections sanguines à *E. coli* était donc de 7,6 %. La résistance moyenne affichée par les isolats d'infections sanguines à *S. aureus* et *E. coli* était de 9,3 %.

21 Les auteurs font remarquer que la différence entre ces taux n'est pas significative (p = 0,57).

Mortalité

Dans les études sur les infections sanguines dans les régions de Calgary et de Victoria, le taux de mortalité des cas hospitaliers pour toutes les infections était de 13 % (Laupland *et al.*, 2007a; Laupland *et al.*, 2013); ce taux a été utilisé comme valeur de substitution pour le taux de mortalité des infections sensibles. Selon le rapport SCSRA de l'ASPC, le taux de mortalité des infections sanguines à SARM au Canada en 2015 était de 20 %; ce taux a été utilisé comme valeur de substitution pour le taux de mortalité des infections sanguines résistantes (ASPC, 2017a). La différence entre ces taux, 7 %, a été utilisée comme estimation de la mortalité supplémentaire causée par la RAM.

Morbidité

La LSH supplémentaire due aux infections sanguines à *S. aureus* résistantes était de 8,5 jours dans une étude menée sur des patients adultes de quatre hôpitaux de Toronto (Thampi *et al.*, 2015) et de 12,7 jours dans une étude portant sur 22 hôpitaux de Corée du Sud (Kim *et al.*, 2014). La moyenne de ces deux études et donc de 10,6 jours.

A.3 INFECTIONS À CLOSTRIDIUM DIFFICILE (ICD)

Les ICD diffèrent des autres syndromes importants en ce qu'elles surviennent souvent à la suite d'une thérapie antimicrobienne. Cela signifie qu'elles sont doublement influencées par la RAM, car elles peuvent elles-mêmes être des infections résistantes, mais aussi être plus enclines à se produire chez les personnes qui ont déjà été atteintes d'autres infections résistantes. La raison en est que les gens qui souffrent déjà d'une infection résistante ont plus de probabilité de nécessiter des traitements antimicrobiens plus longs ou multiples (que les personnes atteintes d'une infection sensible). Comme les ICD sont influencées par la RAM en général, le taux de morbidité utilisé est celui concernant toutes les ICD, et non exclusivement les infections résistantes.

Incidence

D'après des données provenant du Manitoba et des renseignements d'autres sources, Levy *et al.* (2015) estiment que le taux d'ICD au Canada était de 109,2 cas pour 100 000 personnes en 2012. Cette valeur a été choisie parmi d'autres estimations parce qu'elle inclut à la fois les infections contractées en établissement de soins et en milieu communautaire.

Résistance

Le PCSIN rend compte de la résistance des ICD à trois antimicrobiens — la clindamycine, la moxifloxacine et la rifampine. La résistance moyenne des ICD à un ou plusieurs de ces antimicrobiens en 2017 était de 11,58 % (PCSIN, 2018).

Mortalité

Leal (2019) a constaté que le taux de mortalité attribuable aux ICD contractées à l'hôpital dans les hôpitaux de l'Alberta entre avril 2011 et avril 2016 était de 4,5 %. Labbé *et al.* (2008) ont examiné les taux de mortalité de différentes souches d'ICD dans un hôpital de Montréal. Ils ont constaté que le rapport de cote de mortalité ajusté pour une souche d'ICD moins sensible à la métronidazole (qui était presque toujours le premier antibiotique administré dans un traitement), par rapport aux autres souches, était de 2:2. Selon ces probabilités et en présumant un taux de mortalité de 4,5 % pour toutes les infections résistantes, le taux de mortalité supplémentaire de la résistance des ICD est de 2,45 % (Labbé *et al.*, 2008; PCSIN, 2018).

Morbidité

Une étude sur les ICD au Canada a constaté que celles-ci (qu'elles soient contractées en établissement de soins ou en milieu communautaire) étaient associées à une prolongation de la LSH de 13,6 jours en 2012 (Levy *et al.*, 2015). Le comité d'experts a utilisé ce chiffre comme valeur de substitution de la LSH résultant des ICD, tout en notant qu'il concerne toutes les ICD et que la LSH correspond aux personnes non infectées. Le comité n'a pas pu relever aucune donnée particulière concernant la morbidité attribuable à la résistance.

A.4 INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES (IIA)

Incidence

Les données d'une étude d'observation multicentre en cours sur 57 établissements médicaux partout dans le monde ont été utilisées pour estimer la proportion de différents types d'IIA compliquées (Sartelli *et al.*, 2013). La proportion d'appendicites par rapport aux autres IIA compliquées a ensuite été utilisée en combinaison avec des données sur l'incidence des appendicites au Canada (ICIS, 2013) pour calculer un taux d'incidence de 287,3 pour 100 000 personnes.

Résistance

La résistance a été estimée à partir d'une étude américaine portant sur les adultes hospitalisés avec IIA compliquée (Edelsberg *et al.*, 2008). Cette étude reposait sur une vaste base de données multiétablissements des États-Unis, qui comprenait 6 056 patients adultes avec IIA compliquée. Sur ces 6 056 patients, 22,4 % n'avaient pas réagi positivement à la thérapie antibiotique initiale (Edelsberg *et al.*, 2008).

Mortalité

Dans l'étude d'Edelsberg *et al.* (2008), les patients qui n'avaient pas réagi positivement à la thérapie antibiotique initiale présentaient une plus grande probabilité de mourir à l'hôpital (9,5 % contre 1,3 %). Par conséquent, la mortalité associée aux infections résistantes augmentait de 8,2 % supplémentaires.

Le comité d'experts a décidé d'utiliser les mesures de mortalité associées à toutes les IIA compliquées et, s'appuyant sur l'expertise de ses membres, a admis que la péritonite bactérienne serait associée aux plus forts taux de mortalité (le taux de morbidité de cette infection ne figure pas dans les estimations du comité d'experts).

Morbidité

Dans l'étude d'Edelsberg *et al.* (2008), les patients qui n'avaient pas réagi positivement à la thérapie antibiotique initiale demeuraient à l'hôpital 4,6 jours de plus en moyenne.

A.5 INFECTIONS MUSCULOSQUELETTIQUES (IMS)

Incidence

L'incidence a été estimée à l'aide d'une étude de cohorte rétrospective américaine portant sur les consultations aux urgences et sur l'hospitalisation en Californie, en Floride et dans l'État de New York, qui a constaté une incidence annuelle d'ostéomyélite et d'arthrite septique de 104 pour 100 000 personnes (Miller et Polgreen, 2019). Le comité d'experts a utilisé ces deux affections pour déterminer la valeur de substitution de toutes les IMS.

Résistance

Un examen rétrospectif sur des patients pédiatriques aux États-Unis ayant reçu un diagnostic d'ostéomyélite, d'arthrite septique ou des deux a révélé que la prévalence des IMS à SARM en 2009–2010 était de 34,8 % (Sarkissian *et al.*, 2016). L'étude ne portait que sur les personnes souffrant de SARM contractée dans la communauté. Ce chiffre a été utilisé comme valeur de substitution de la résistance des IMS.

Mortalité

Dans l'étude de Miller et Polgreen (2019), le taux de mortalité des patients hospitalisés pour des cas d'ostéomyélite et d'arthrite septique était de 2,8 %. Al-Nammari *et al.* (2007) ont réalisé un examen rétrospectif des différences des caractéristiques et résultats cliniques de patients adultes souffrant d'arthrite

septique causée par SARM par rapport à SASM. Ils ont constaté que le taux de mortalité due à la septicémie des patients atteints d'une infection à SARM était de 13 %, contre 5 % pour une infection sensible (Al-Nammari *et al.*, 2007)[22]. Si on convertit la mortalité additionnelle en rapport de cote brute pour toutes les IMS et qu'on présume un taux de mortalité global de 2,8 % pour les infections résistantes, la mortalité additionnelle due à la résistance des IMS est de 1,72 %

Morbidité

Dans l'étude de Sarkissian *et al.* (2016), les infections à SARM pédiatriques ont ajouté cinq jours d'hospitalisation par rapport aux infections à SASM. Cette estimation a été utilisée dans le modèle comme valeur de substitution de la morbidité pour toutes les IMS.

A.6 PNEUMONIE

Incidence

Une étude réalisée aux États-Unis sur la pneumonie contractée en milieu communautaire a constaté un taux d'incidence annuel moyen d'infection nécessitant une hospitalisation de 248 pour 100 000 en 2010–2012 (Jain *et al.*, 2015).

Résistance

Une analyse rétrospective menée aux États-Unis sur des patients adultes ayant reçu un diagnostic de pneumonie contractée en milieu communautaire en soins externes et traités à la lévofloxacine ou aux macrolides un relevé un taux d'échec du traitement moyen de 22,1 % (Ye *et al.*, 2008).

Mortalité

Zilberberg *et al.* (2017) ont effectué une étude de cohorte rétrospective à partir de données provenant de 175 hôpitaux des États-Unis afin d'examiner les répercussions des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) sur la santé des patients atteints d'une infection aux entérobactéries. Le taux de mortalité de la pneumonie à l'EPC était de 10,2 %, alors qu'il était de 8,4 % pour les infections sensibles aux carbapénèmes. Par conséquent la mortalité supplémentaire due à la résistance était de 1,8 % (Zilberberg *et al.*, 2017).

22 Les auteurs font remarquer que cette différence n'est pas significative ($p > 0,2$).

Morbidité

Une étude de cohorte européenne réalisée sur des patients admis en soins intensifs a constaté que ceux d'entre eux atteints de pneumonie avec une souche résistante causée par *E. coli*, *P. aeruginosa* ou *S. aureus* restaient en moyenne 1,33 jour plus longtemps que les patients atteints de pneumonie avec souche sensible (Lambert *et al.*, 2011). L'analyse portait sur les souches d'*E. coli* testées aux céphalosporines de troisième génération, de *P. aeruginosa* testées à la ceftazidime et de *S. aureus* testées à l'oxacilline.

A.7 INFECTIONS TRANSMISES SEXUELLEMENT (ITS)

Pour les critères d'incidence, de résistance, de morbidité et de mortalité associés aux ITS résistantes, le comité d'experts a décidé d'utiliser les estimations concernant les infections à *N. gonorrhoeae*, car il n'existe pas de bonnes estimations relatives à l'épidémiologie des infections à *Mycoplasma genitalium* au Canada et que les infections à chlamydia canadienne ne présentent pas une résistance considérable.

Incidence

Les données de surveillance nationale sur *N. gonorrhoeae* « sont recueillies de manière passive par l'Agence de santé publique du Canada (l'ASPC), en collaboration avec les laboratoires provinciaux de santé publique » (ASPC, 2017a). La transmission de ces données est volontaire et il n'existe pas de méthode normalisée de transmission au Canada. L'incidence de la gonorrhée a augmenté au Canada, passant de 22 cas pour 100 000 en 2001 à 55 pour 100 000 en 2015 (ASPC, 2017a). Les données de 2015 ont été utilisées comme entrées dans le modèle du comité d'experts. Cependant le comité note qu'un certain nombre de provinces et territoires dépassent largement ce taux.

Résistance

La résistance moyenne des isolats de gonocoque à l'azithromycine, à la céfixime ou à la ceftriaxone en 2015 était de 3,4 %; cette valeur a été utilisée en entrée dans le modèle du comité d'experts (ASPC, 2017a). Le comité note que pour certaines souches de gonorrhée résistante, les antimicrobiens répertoriés ci-dessus sont les derniers antimicrobiens efficaces.

Mortalité

On ne dispose pas de données portant particulièrement sur les décès dus aux infections gonococciques; par conséquent, le comité d'experts à recouru aux connaissances d'expert de ses membres pour estimer un taux de mortalité de 0,1 % pour son modèle et présume qu'il découle entièrement des infections résistantes.

Toutefois, comme les décès fœtaux ou maternels dus à une grossesse extra-utérine peuvent être causés par des infections à *N. gonorrhoeae*, cette entrée peut sous-estimer les répercussions. Généralement, les complications des infections gonococciques ne sont pas fatales, mais ont des conséquences à long terme dévastatrices sur la santé des femmes (p. ex. infertilité).

Morbidité

Il est peu probable que la morbidité mesurée par l'augmentation de la LSH tienne compte des impacts à long terme des infections gonococciques. Par conséquent, pour les ITS, le comité s'est servi des années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (AVAI), qui ont été converties en jours supplémentaires perdus à cause de la morbidité. L'utilisation des AVAI pour la morbidité relative à la gonorrhée a été possible parce que le taux de mortalité était approximativement nul. Une étude incluant une analyse de la morbidité due à la gonorrhée aux États-Unis a relevé 2 678 AVAI pour 650 300 infections. Cela se traduit en 1,5 jour supplémentaire par infection (Ebrahim *et al.*, 2005).

A.8 INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS (IPTM)

Incidence

Une étude de cohorte rétrospective américaine portant sur les consultations aux urgences et sur l'hospitalisation en Californie, en Floride et dans l'État de New York a constaté une incidence de 1 073 pour 100 000 personnes (Miller et Polgreen, 2019).

Résistance

Borgundvaag *et al.* (2013) ont étudié des patients atteints d'IPTM aiguë purulente s'étant présentés aux urgences de 17 hôpitaux canadiens et de 2 centres de santé entre le 1er juillet 2008 et le 30 avril 2009. Pour être incluse dans l'étude, une la culture de la blessure présentant une IPTM devait contenir *S. aureus*. Les auteurs ont constaté que 32 % des IPTM étaient dues à SARM (par rapport à SASM).

Mortalité

Weigelt *et al.* (2010) ont étudié 8 302 patients réadmis dans 97 hôpitaux des États-Unis entre 2003 et 2007 en raison d'une infection du champ opératoire (ICO, un type d'IPTM). Le taux de mortalité associée aux infections à SASM (monomicrobiennes) était de 0,9 %, contre 1,4 % pour les infections à SARM (mono ou polymicrobiennes). Le comité d'experts a utilisé la hausse du taux de mortalité due à SARM pour les ICO (0,5 %) comme valeur de substitution pour toutes les IPTM.

Morbidité

Weigelt *et al.* (2010) ont étudié 8 302 patients réadmis dans 97 hôpitaux des États-Unis entre 2003 et 2007 en raison d'une ICO. La LSH brute associée aux infections à SARM (mono ou polymicrobiennes) était, en moyenne, deux jours plus longue que pour les infections causées par SASM (monomicrobiennes). Le comité d'experts a utilisé l'augmentation de la LSH due à SARM pour les ICO comme valeur de substitution pour l'augmentation de la LSH pour toutes les IPTM.

A.9 TUBERCULOSE

Incidence

L'ASPC surveille les infections de tuberculose active au moyen d'un système national, le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT) (Vachon *et al.*, 2018). Le SCDCT est un système de surveillance fondé sur les cas, qui recueille des données des provinces et des territoires sur les individus infectés présentant une tuberculose active. L'incidence de la tuberculose déclarée au Canada en 2017 était de 4,9 pour 100 000 (LaFreniere *et al.*, 2019a).

Résistance

En 2017, une étude de l'ASPC a relevé que 8,1 % des isolats de tuberculose étaient résistants aux antimicrobiens de première ligne (LaFreniere *et al.*, 2019b).

Mortalité

Une étude menée par Ronald *et al.* (2016) sur tous les cas de tuberculose à Montréal entre 1996 et 2007 a révélé un taux de mortalité de 6,9 %. Très peu de ces cas étaient considérés comme résistants aux médicaments. Marks *et al.* (2016) ont constaté un taux de mortalité de 9,6 % pour 135 patients atteints de tuberculose multirésistante en Californie, dans l'État de New York et au Texas. La différence de mortalité due à la résistance a donc été estimée à 2,7 %.

Morbidité

L'étude de Ronald *et al.* (2016) a révélé que pour les patients hospitalisés à l'origine en raison de la tuberculose (où la majorité des cas étaient sensibles), la LSH médiane était de 17,5 jours. Dans l'étude de Marks *et al.* (2016), cependant, les patients souffrant de tuberculose multirésistante étaient hospitalisés en moyenne 94 jours. La différence de LSH due à la résistance a donc été évaluée à 76,5 jours. La morbidité estimée est faible, car les patients souffrant de tuberculose résistante ont plus de probabilité d'être hospitalisés (Marks *et al.*, 2016; Ronald *et al.*, 2016).

A.10 INFECTIONS DES VOIES URINAIRES (IVU)

Pour les critères d'incidence, de résistance, de morbidité et de mortalité associés aux IVU résistantes, le comité d'experts a décidé de ne prendre en considération que les infections conduisant à une hospitalisation (p. ex. IVU compliquées et pyélonéphrite). Les IVU compliquées imposent une forte charge au système de santé et sont des causes fréquentes d'hospitalisation, alors qu'on ne prévoit pas d'hospitalisation ou de mortalité avec les IVU non compliquées. De plus, ces dernières ne sont généralement pas associées à de la résistance. Une réserve de cette approche est que comme le comité d'experts a seulement tenu compte des patients hospitalisés, les infections d'origine communautaire ne sont pas incluses. La plupart des gens traités pour une IVU compliquée le sont dans la communauté, et l'échec des antimicrobiens pour cette population augmente probablement la nécessité d'une thérapie parentérale et d'une admission dans un hôpital pour certains d'entre eux.

Incidence

Zilberberg et Shorr (2013) ont relevé 76,76 IVU pour 1 000 hospitalisations aux États-Unis en 2009. Déterminée à partir du taux d'hospitalisation canadien en 2016 et 2017, déclaré par l'ICIS (7 980 pour 100 000), l'estimation des IVU au Canada utilisée dans le modèle du comité d'experts est de 613 pour 100 000 (ICIS, 2018a).

Résistance

Koningstein *et al.* (2014) se sont servis de données de 2012 provenant du Système d'information et de surveillance des maladies infectieuses en matière de résistance aux antibiotiques (Infectious Diseases Surveillance Information System for Antibiotic Resistance) des Pays-Bas pour obtenir une résistance des IVU compliquées à la céfotaxime et à la ceftriaxone de 23,9 %.

Mortalité

Zilberberg *et al.* (2017) ont effectué une étude de cohorte rétrospective à partir des données provenant de 175 hôpitaux des États-Unis afin d'examiner les répercussions des EPC sur la santé des patients atteints d'une infection aux entérobactéries. Le taux de mortalité des IVU à l'EPC était de 12,4 %, alors qu'il était de 8,9 % pour les infections sensibles aux carbapénèmes. Par conséquent la mortalité supplémentaire due à la résistance était de 3,5 % (Zilberberg *et al.*, 2017).

Morbidité

Zilberberg *et al.* (2017) ont effectué une étude de cohorte rétrospective à partir des données provenant de 175 hôpitaux des États-Unis afin d'examiner les répercussions des EPC sur la santé des patients atteints d'une infection aux entérobactéries. L'étude portait sur des patients adultes avec IVU à culture positive s'étant déclarées dans la communauté. La différence de LSH moyenne pour les IVU résistantes était de 14,6 jours, alors que pour les infections sensibles, elle était de 9,0 jours. Par conséquent, la morbidité associée aux IVU était d'approximativement 5,6 jours (Zilberberg *et al.*, 2017).

Appendice B — Coûts hospitaliers et pondération bactérienne

Les études sur les coûts des maladies sont souvent utilisées pour mesurer la charge économique de la maladie sur les patients, les hôpitaux et les gouvernements (Shrive *et al.*, 2009; Roberts *et al.*, 2010; Nelson *et al.*, 2015b; Shrestha *et al.*, 2017). La méthode la plus courante mesure les coûts bruts des infections à partir du coût quotidien moyen d'hospitalisation. Par exemple, si un patient demeure à l'hôpital durant 2 semaines pour se rétablir d'une intervention au genou et d'une infection à SARM, le coût brut sera la longueur de séjour (LSH) (14 jours) multiplié par le coût moyen d'hospitalisation (disons 2 000 $ par jour). Cette approche produit une estimation biaisée du coût de SARM pour trois raisons :

- La LSH est déterminée par le rétablissement après une opération et le traitement de l'infection;
- Le coût d'hospitalisation varie selon la procédure et le plan de traitement;
- La LSH et les coûts d'hospitalisation varient selon le patient, l'hôpital, l'autorité sanitaire régionale et la province ou le territoire.

L'évaluation des coûts détaillée permet de régler ce problème. Cette méthode sépare les coûts marginaux qui découlent directement de l'infection elle-même, et comprend « l'énumération et l'établissement du coût de chaque intrant consommé dans le traitement d'un patient donné » [traduction libre] (Frick, 2009). Il s'agit d'une démarche ascendante dans laquelle chaque élément de la ressource utilisée est estimé et un coût unitaire est appliqué à chaque patient. Si, dans l'exemple ci-dessus, l'infection à SARM augmente la LSH d'une semaine et nécessite un autre recours à des antimicrobiens, l'évaluation des coûts détaillés inclura seulement ces coûts (c.-à-d. 7 jours supplémentaires x 2000 $, plus le coût des antimicrobiens). Cette approche exige des données financières et administratives des hôpitaux et des données d'observation sur les patients.

Cependant, les études utilisant les données d'observation sont sujettes à un biais de sélection, les résultats étant faussés par les individus, l'hôpital et autres paramètres (Rovithis, 2013). Pour éviter ce biais de sélection, il faut déterminer l'effet marginal des infections résistantes en prenant en considération la différence systématique entre les patients infectés et les patients non infectés. Dans les groupes de patients hospitalisés possédant des caractéristiques de base similaires (p. ex. âge, sexe, état de santé et déterminants sociaux de la santé), la probabilité de contracter l'infection résistante est aléatoire. Par conséquent, les différences de coût entre ces deux groupes sont une estimation non biaisée statistiquement du coût moyen de la résistance pour la bactérie considérée. En

raison de sa précision, cette méthode peut guider la planification stratégique dans les hôpitaux et les autorités sanitaires régionales et fournir des éléments clés permettant de déterminer le rapport coût-efficacité des politiques sanitaires nationales concernant la RAM (Rennert-May *et al.*, 2018).

Pour convertir les coûts hospitaliers d'une bactérie résistante en coût des syndromes résistants, le comité d'experts a utilisé la pondération présentée au tableau B.1, laquelle s'appuie sur le jugement d'expert de ses membres concernant la relation de causalité entre les bactéries et les syndromes. Le comité admet que cette pondération est imparfaite, car les syndromes sont causés par des bactéries qui ne sont pas incluses, mais pour lesquelles aucune estimation de coût n'était disponible. De plus, alors que les IGB, les IIA et les IVU sont parfois causées par des infections aux ERV, étant donné que ces cas sont souvent des patients vulnérables, la pondération bactérienne repose sur des bactéries productrices de BLSE, qui sont la cause la plus fréquente.

Tableau B.1
Pondération bactérienne

Syndrome	Pondération bactérienne
IGB	Bactéries productrices de BLSE
Infection sanguine	SARM, ERV
ICD	*C. difficile*
IIA	Bactéries productrices de BLSE
IMS	SARM
Pneumonie	SARM, bactéries productrices de BLSE
IPTM	SARM
ITS	*N. gonorrhoeae*
Tuberculose	*M. tuberculosis*
IVU	Bactéries productrices de BLSE

Appendice C — Détails techniques du modèle d'EGCD du comité d'experts

Pour estimer les incidences de la RAM sur l'économie canadienne, le comité d'experts a conçu un modèle d'équilibre général calculable dynamique (EGCD), dans lequel le Canada est relié au reste du monde par la production, les investissements et les modèles d'échanges. Cet appendice fournit les détails techniques de ce modèle.

Soient le pays r (p. ex. le Canada), dans lequel la sortie pour le secteur i consiste en biens et services $Y_{ir,}$ produits par le capital $K_{ir,}$ les autres entrées N_{ijr} (p. ex. les entrées intermédiaires du secteur j) et la main-d'œuvre effective L_{ir} (c.-à-d. l'entrée de main-d'œuvre ajustée selon les unités de rendement) (RAND Europe, 2014). La production est alors modélisée comme fonction de $Y = F(K,N,L)$, dans laquelle les indices i et r sont omis par souci de simplicité.

De manière semblable à la méthode utilisée par Yerushalmi *et al.* (2016) dans un contexte différent pour l'étude de la malaria, pour chaque période t, le modèle présume que l'offre de main-d'œuvre effective est ajustée en fonction des unités de rendement par $L_{r,t} = \overline{L}_{r,t} \cdot E_{r,t,}$ où l'entrée d'offre de main-d'œuvre physique $\overline{L}_{r,t,}$ et le rendement de la main-d'œuvre $E_{r,t}$ augmentent à un taux de $g_{r,t}$ et $e_{r,t,}$ respectivement, d'après les scénarios de RAM du modèle.

La main-d'œuvre effective pour le pays r augmente donc graduellement de :

$$L_{r,t+1} = \overline{L}_{r,0}(1 + g_{r,t}) \cdot E_{r,0}(1 + e_{r,t}) \qquad (1)$$

L'équation (1) répartit l'offre de main-d'œuvre efficace en deux composants : les facteurs démographiques (à gauche) et le rendement de la main-d'œuvre (à droite). Le premier composant (facteurs démographiques) est traité au moyen d'un modèle de composantes de cohorte pour estimer la taille de la population en âge de travailler et de la population en général. Une augmentation de la RAM réduira la taille de la main-d'œuvre et de la population, ce qui diminuera l'offre de travailleurs (RAND Europe, 2014).

Le modèle de composantes de cohorte est estimé à partir de la population mère, qui est catégorisée par âge, compétences et sexe, et qui évolue selon des hypothèses concernant la mortalité, la fertilité et le taux de migration. Le modèle effectue ensuite des projections de la variation annuelle de la population répartie selon l'âge, les compétences et le sexe. Il estime la variation de la population à partir de la hausse « naturelle » (naissances moins décès) et de la migration

nette (migration entrante moins migration sortante) (RAND Europe, 2014). De façon formelle, la population par cohorte d'âge *a*, compétence *s* et sexe *g* au temps *t* est écrite sous la forme :

$$P(a,s,g,t_1) = P(a,s,g,t_0) + B(a,s,g) - D(a,s,g) + IM(a,s,g) - OM(a,s,g) \qquad (2)$$

où *B(a,s,g)* est le nombre total de naissances, *D(a,s,g)* est le nombre total de décès et *IM(a,s,g)* et *OM(a,s,g)* sont la migration entrante et sortante, respectivement. Le nombre total de naissances durant une période donnée dépend de la structure d'âge, de la fertilité en fonction de l'âge et de la taille des populations. Le modèle à composantes de cohorte appliqué dans l'exercice de modélisation permet de projeter la population du Canada et d'autres pays ou régions (p. ex. États-Unis, pays de l'OCDE et reste du monde) (RAND Europe, 2014).

Le second composant du modèle (rendement de la main-d'œuvre) est élaboré pour relier la santé des adultes et des enfants au nombre de jours perdus (ou gagnés) par les travailleurs. L'idée est qu'une augmentation de la RAM mène à un plus grand nombre de jours de travail perdus à cause du fait que les travailleurs adultes ne sont pas en mesure de travailler (i) parce qu'ils sont eux-mêmes malades; (ii) parce qu'ils doivent soigner leurs enfants. De plus, le nombre de jours perdus est également influencé par les adultes malades en même temps que leurs enfants. Il s'ensuit que dans le modèle, le rendement de la main-d'œuvre est basé sur le nombre de jours de travail perdus (normalisés sur une année) par rapport au niveau d'efficacité annuelle de référence, où le nombre de jours perdus à cause de la RAM est une combinaison de la perte due aux adultes et de la perte due aux enfants (RAND Europe, 2014). Le rendement annuel d'un travailleur et donc :

$$E = 1 - \textit{Nombre de jours perdus normalisés sur une année}$$

où la hausse du taux de RAM entraîne une augmentation du nombre de jours de travail perdus en raison de la maladie. La croissance du taux de résistance a un effet réducteur sur la productivité. De façon formelle, soit *x* la fréquence des infections par année au temps *t*, *i* étant les syndromes incorporés dans ce modèle et $A = \{a,c\}$ pour les travailleurs adultes et les enfants des travailleurs adultes, respectivement. De plus, $p(x_i^A)$ est la probabilité de contracter une infection, $f_{sc,t}(x_i^A)$ la probabilité que cette infection soit résistante aux médicaments pour le scénario *sc* au temps t et $z(x_i^A)$ une perte fonction du nombre de jours de travail perdus par type d'infection *i* (RAND Europe, 2014). $\phi_{sc,t}$ est le rapport enfant-adulte en âge de travailler pour chaque scénario *sc* et temps *t*. Le rendement peut donc être exprimé comme :

$$E_t = 1 - \sum_i p\left(x_i^a\right) \cdot f\left(x_i^a\right) \cdot z\left(x_i^a\right) - \phi_{sc,t} \sum_i p\left(x_i^c\right) \cdot f_{sc,t}\left(x_i^c\right) \cdot z\left(x_i^c\right) \qquad (3)$$

Dans ce contexte, le paramètre de rendement est influencé par deux composants : (i) la variation du taux de résistance $f_{sc,t}\left(x_i^A\right)$, et (ii) la variation endogène du ratio enfants-population active adulte, déterminées par le modèle à composantes de cohorte démographique qui dépend de chaque scénario de RAM future.

Les principales entrées du modèle démographique sont issues de la base de données démographique des Nations Unies (ONU, 2018). Les tableaux C1 à C3 ci-dessous répertorient les taux de survie selon l'âge, les taux de fertilité selon l'âge et le taux de migration nette et ratio des sexes à la naissance (selon les données de 2016).

Tableau C.1
Taux de survie selon l'âge

Groupe d'âge	Femmes	Hommes
0–4	0,996	0,995
5–10	1,000	1,000
11–14	1,000	0,999
15–19	0,999	0,998
20–24	0,999	0,996
25–29	0,998	0,997
30–34	0,998	0,996
35–39	0,997	0,995
40–44	0,995	0,993
45–49	0,992	0,989
50–54	0,988	0,982
55–59	0,982	0,972
60–64	0,972	0,956
65–69	0,955	0,932
70–74	0,928	0,892
75–79	0,881	0,825
80–84	0,797	0,714
85 et plus	0,718	0,643

Tableau C.2

Taux de fertilité en fonction de l'âge (naissances par 1 000 femmes)

Groupe d'âge	Naissances parmi 1 000 femmes	Variation annuelle sur 5 années depuis 1985
15–19	13,9	-10,89 %
20–24	51,7	-9,52 %
25–29	99,4	-4,21 %
30–34	104,7	8,68 %
35–39	48,9	19,61 %
40–44	8,2	24,63 %
45–49	0,4	45,83 %

Tableau C.3

Ratio des sexes à la naissance et taux de migration nette global

Ratio des sexes à la naissance	1,06
Taux de migration nette (par 1 000 habitants)	6,5
Croissance du taux de migration nette (moyenne sur 5 ans depuis 1985)	0,16

Le modèle théorique du comité d'experts est étalonné à partir des caractéristiques macroéconomiques et microéconomiques du Canada et d'autres pays, au moyen de la base de données du Global Trade Analysis Project (GTAP) (Aguiar *et al.*, 2016). Le GTAP couvre 140 pays et 57 marchandises et inclut toutes les structures d'échanges bilatéraux, la production, la consommation et les intrants intermédiaires pour l'année de référence 2011. Le tableau C.4 illustre 57 marchandises incluses dans la base de données du GTAP.

Tableau C.4

Agrégation des secteurs du GTAP

Nº de secteur	Description	Nº d'agrégation	Description
1	Riz brut	1	Agriculture végétale
2	Blé	1	Agriculture végétale
3	Céréales	1	Agriculture végétale
4	Légumes, fruits, noix	1	Agriculture végétale
5	Oléagineux	1	Agriculture végétale
6	Canne à sucre, betterave sucrière	1	Agriculture végétale
7	Fibres d'origine végétale	1	Agriculture végétale
8	Cultures	1	Agriculture végétale
9	Bovins, moutons, chèvres, chevaux	2	Élevage
10	Produits animaux	2	Élevage
11	Lait cru	2	Élevage
12	Laine, cocons de ver à soie	2	Élevage
13	Foresterie	2	Élevage
14	Pêche	2	Élevage
15	Charbon	3	Fabrication, construction, commerce de détail
16	Pétrole	3	Fabrication, construction, commerce de détail
17	Gaz	3	Fabrication, construction, commerce de détail
18	Minéraux	3	Fabrication, construction, commerce de détail
19	Viande : bovin, mouton, chèvre, cheval	4	Fabrication de produits d'origine animale
20	Produits carnés	4	Fabrication de produits d'origine animale
21	Huiles et graisses végétaux	3	Fabrication, construction, commerce de détail
22	Produits laitiers	4	Production animale
23	Riz transformé	3	Fabrication, construction, commerce de détail
24	Sucre	3	Fabrication, construction, commerce de détail
25	Produits alimentaires	3	Fabrication, construction, commerce de détail

suite à la page suivante

Nº de secteur	Description	Nº d'agrégation	Description
26	Boissons et produits du tabac	3	Fabrication, construction, commerce de détail
27	Textiles	3	Fabrication, construction, commerce de détail
28	Vêtements	3	Fabrication, construction, commerce de détail
29	Produits du cuir	3	Fabrication, construction, commerce de détail
30	Produits du bois	3	Fabrication, construction, commerce de détail
31	Produits du papier, édition	3	Fabrication, construction, commerce de détail
32	Pétrole, produits du charbon	3	Fabrication, construction, commerce de détail
33	Produits chimiques, caoutchouc, produits plastiques	3	Fabrication, construction, commerce de détail
34	Produits minéraux	3	Fabrication, construction, commerce de détail
35	Métaux ferreux	3	Fabrication, construction, commerce de détail
36	Métaux	3	Fabrication, construction, commerce de détail
37	Produits du métal	3	Fabrication, construction, commerce de détail
38	Véhicules à moteur et pièces	3	Fabrication, construction, commerce de détail
39	Matériel de transport	3	Fabrication, construction, commerce de détail
40	Matériel électronique	3	Fabrication, construction, commerce de détail
41	Machinerie et équipement	3	Fabrication, construction, commerce de détail
42	Manufactures	3	Fabrication, construction, commerce de détail
43	Électricité	3	Fabrication, construction, commerce de détail
44	Production et distribution gazières	3	Fabrication, construction, commerce de détail
45	Eau	3	Fabrication, construction, commerce de détail

suite à la page suivante

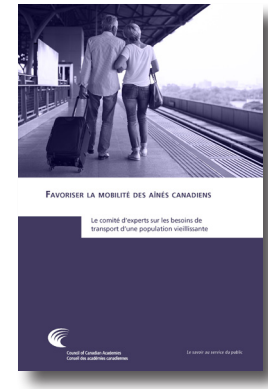
Nº de secteur	Description	Nº d'agrégation	Description
46	Construction	3	Fabrication, construction, commerce de détail
47	Commerce	3	Fabrication, construction, commerce de détail
48	Transport	5	Transport
49	Transport maritime	5	Transport
50	Transport aérien	5	Transport
51	Communication	7	TIC, finances, biens immobiliers, entreprises
52	Services financiers	7	TIC, finances, biens immobiliers, entreprises
53	Assurance	7	TIC, finances, biens immobiliers, entreprises
54	Services aux entreprises	7	TIC, finances, biens immobiliers, entreprises
55	Récréation et autres services	6	Récréation et culture
56	Administration publique, défense, santé, éducation	8	Services publics
57	Logements	7	TIC, finances, biens immobiliers, entreprises

Rapports du Conseil des académies canadiennes d'intérêt

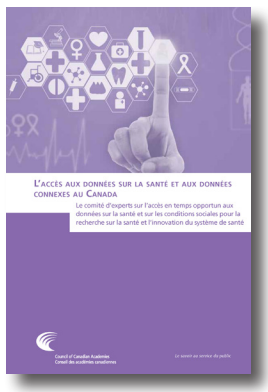
Les rapports d'évaluation ci-dessous peuvent être téléchargés depuis le site Web du CAC (**www.rapports-cac.ca**):

Aide médicale à mourir
(2018)

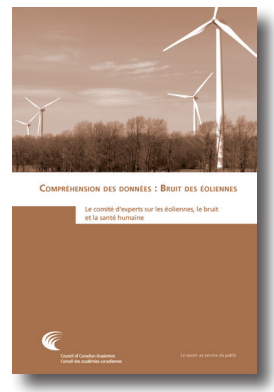
Mettre à profit les forces du Canada en médecine régénérative
(2017)



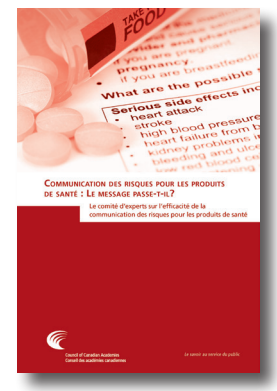
Favoriser la mobilité des aînés canadiens
(2017)



L'accès aux données sur la santé et aux données connexes au Canada
(2015)



Compréhension des donnés : Bruit des éoliennes
(2015)



Communication des risques pour les produits de santé : Le message passe-t-il?
(2015)

Conseil d'administration du Conseil des académies canadiennes*

David A. Dodge, O.C., MSRC, président, conseiller supérieur, Bennett Jones s.r.l. (Ottawa, Ont.)

Paul Allison, MACSS, doyen, Faculté de médecine dentaire, Université McGill (Montréal, Qc)

Tom Brzustowski, O.C., MSRC, FACG, membre du conseil d'administration de l'Institute for Quantum Computing, Université de Waterloo; membre du conseil d'administration, Waterloo Global Science Initiative (Waterloo, Ont.)

Chad Gaffield, O.C., MSRC, professeur d'histoire et titulaire de chaire de recherche universitaire en recherche numérique, Université d'Ottawa; président, Société royale du Canada (Ottawa, Ont.)

Chantal Guay, directrice générale, Conseil canadien des normes (Ottawa, Ont.)

Eddy Isaacs, FACG, président, Eddy Isaacs, Inc.; conseiller stratégique, Génie, Université de l'Alberta (Edmonton, Alb.)

Jawahar (Jay) Kalra, MD, MACSS, professeur, Département de pathologie et de médecine de laboratoire et membre du conseil des gouverneurs de l'Université de la Saskatchewan (Saskatoon, Sask.)

Bartha Maria Knoppers, O.C., O.Q., MSRC, MACSS, professeure titulaire et directrice, Centre de génomique et politiques, Département de génétique humaine, Faculté de médecine, Université McGill (Montréal, Qc)

Jeremy N. McNeil, C.M., MSRC, professeur distingué, titulaire de la chaire Helen Battle en écologie chimique, Département de biologie, Université Western (London, Ont.)

Lydia Miljan, professeure agrégée en sciences politiques et directrice du programme des arts et des sciences, Université de Windsor (Windsor, Ont.)

Linda Rabeneck, MACSS, vice-présidente, Prévention et lutte contre le cancer, Action cancer Ontario; présidente, Académie canadienne des sciences de la santé (Toronto, Ont.)

Douglas Ruth, FACG, professeur et doyen émérite, doyen associé (Études de design), titulaire de la chaire du CRSNG en génie de la conception et directeur du Centre de pratique professionnelle du génie et de formation en génie, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

* À jour en juin 2019

Comité consultatif scientifique du Conseil des académies canadiennes*

Eliot A. Phillipson, O.C., MACSS , président, professeur émérite de médecine Sir John and Lady Eaton, Université de Toronto (Toronto, Ont.); ancien président-directeur général, Fondation canadienne pour l'innovation (Ottawa, Ont.)

Karen Bakker, professeure, titulaire de Chaire de recherche du Canada et directrice du Programme sur la gouvernance de l'eau, Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.)

David Castle, vice-recteur à la recherche et professeur, École d'administration publique; professeur auxiliaire, École de gestion Gustavson, Université de Victoria (Victoria, C.-B.)

Sophie D'Amours, O.C., FACG, rectrice de l'Université Laval (Québec, Qc)

Jackie Dawson, titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur l'environnement, la société et les politiques et professeure agrégée au Département de géographie de l'Université d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

Jeffrey A. Hutchings, MSRC, titulaire de la chaire Killam Memorial et professeur de biologie, Université Dalhousie (Halifax, N.-É.)

Malcolm King, MACSS, directeur scientifique, Institut de la santé des Autochtones des Instituts de recherche en santé du Canada (Saskatoon, Sask.)

Chris MacDonald, professeur agrégé; directeur, Ted Rogers Leadership Centre; président, Département de droit et des affaires; Ted Rogers School of Management, Université Ryerson (Toronto, Ont.)

Stuart MacLeod, MACSS, professeur de pédiatrie (émérite), Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.)

Barbara Neis, C.M., MSRC, professeure distinguée, titulaire de la chaire John Paton Lewis, Université Memorial de Terre-Neuve (St. John's, T.-N.-L.)

Gilles G. Patry, C.M., O.Ont., FACG, directeur général, Le U15 – Regroupement des universités de recherche du Canada (Ottawa, Ont.)

Nicole A. Poirier, FACG, présidente, KoanTeknico Solutions Inc. (Beaconsfield, Qc)

* À jour en juin 2019

Council of Canadian Academies | Conseil des académies canadiennes

180, rue Elgin, bureau 1401
Ottawa (Ontario) K2P 2K3
Tél. : 613 567-5000
www.rapports-cac.ca