

Milaine	<p>Bonjour à tous. Je m'appelle Milaine Magoir. Je suis une collègue du Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses, qui est un partenaire dans le cadre de la semaine de <i>sensibilisation aux antibiotiques</i>.</p> <p>Alors, bienvenue à tous. Ce webinaire, qui durera environ une heure, nous allons écouter deux experts canadiens du domaine de l'usage et de la résistance aux antibiotiques. Alors, pour ce webinaire, nous vous suggérons d'écoutez les présentations via les hauts parleurs de votre ordinateur, mais si vous désirez vous pouvez toujours composer le numéro 1-866 qui est à l'écran juste à côté de la photo de D<sup>r</sup> Thirion, et en pris le code d'accès, pour nous écouter par téléphone. J'inviterais tous les participants s'il vous plaît de régler vos téléphones sur la fonction 'muet' afin que les autres participants n'entendent pas vos discussions.</p> <p>Les deux présentations dureront environ vingt-cinq minutes chacune. À tout moment, vous pouvez écrire vos questions dans la boîte de question située à la droite de votre écran. Nous prendrons quelques minutes à la fin des présentations pour répondre à vos questions.</p> <p>Alors, sans retarder, notre premier présentateur aujourd'hui est le D<sup>r</sup> Daniel Thirion. Le D<sup>r</sup> Thirion est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill, et professeur agrégé de clinique à la faculté de pharmacie de l'université de Montréal. Il abordera le thème de la résistance antimicrobienne et la thérapeutique. Merci d'être avec nous, D<sup>r</sup> Thirion, la parole est à vous.</p>
Daniel	<p>Bonjour tout le monde. Merci beaucoup pour votre invitation à venir présenter aujourd'hui. Alors, juste pour présenter en fait brièvement ma pratique, ça consiste à surveiller l'usage des antibiotiques et optimiser l'usage dans les centres hospitaliers. Je fais aussi l'enseignement à l'université de Montréal, concernant la pharmacothérapie en maladies infectieuses.</p> <p>Aujourd'hui on m'invite à parler sur la résistance aux antimicrobiens. Cette présentation se veut être une approche globale. C'est certain que le contenu sur la résistance aux antimicrobiens pourrait durer des jours et des jours, alors je vais juste essayer de faire un bref survol et, parce qu'il peut y avoir</p>

beaucoup de monde qui sont en train d'être présent à la conférence, je vous pris d'écrire vos questions en ligne. Généralement, j'aime ça être beaucoup plus interactif, mais vu le nombre de personnes, c'est plus simple si j'essaie de répondre aux questions que vous écrivez pendant qu'on présente, plutôt que d'avoir une participation de vive voix de chacun des participants. Alors, si on commence, ce qu'on voulait faire comme objectif c'est d'être capable de décrire le phénomène de la résistance aux antibiotiques, et l'impact de cette résistance au niveau des maladies infectieuses. Je vais aussi brièvement vous mentionner des quelques mécanismes de résistance et les causes de la résistance aux antimicrobiens, le processus de transmission. Ensuite, je vais présenter les stratégies, les rôles des professionnels de la santé dans la prévention dans instances des antimicrobiens. Et ensuite, être capable d'identifier quelques outils et de recommandations sur l'usage des antimicrobiens. Alors, cette diapo suivante, elle présente beaucoup plus de concepts globales de la résistance. Alors premièrement, le développement génétique de la résistance est bien présenté sur un site web de la FDA que je vais vous présenter un petit peu plus tard. Et ensuite on va parler de la sélection de la résistance chez le patient. Donc il faut comprendre ce processus parce que y a différentes situations de sélections de résistances de différents bactéries résistantes et ça va varier d'une bactérie à l'autre, y va varier d'un agent particulier par rapport à un autre antibiotique en particulier. Donc je vais vous expliquer ces principes par rapport à la sélection de résistance. Et ensuite y faut comprendre aussi l'émergence de la résistance au sein d'une population. Donc on sait que la transmission de la résistance, ça se fait d'un patient à l'autre et entre personnel soignant et les patients. Alors, c'est un phénomène qui faut bien comprendre pour savoir comment agir pour prévenir la transmission de la résistance. Par la suite, on sélectionne nos agents thérapeutiques pour chacun des patients pour avoir les [sous ? 4 :30] cliniques optimales. Mais, lorsque qu'on fait des lignes directrices ou des protocoles sur le

choix des antibiotiques, à ce moment là, on doit tenir compte des profils de résistance au niveau locale. et on doit tenir compte aussi de l'impacte de ces agents sur l'émergence de résistance au sein de notre population.

Y faut aussi être capable de comprendre les différents éléments de dépistage de la résistance en laboratoire, alors ça nous permet d'ajuster les thérapies en, pour des patients en particulier, en cours de traitements, et c'est des techniques qui sont aussi très importantes au niveau de la surveillance de la résistance au niveau locale.

Et par la suite, y faut comprendre aussi tout les paramètres de contrôle des infections et de parrainage des antimicrobiens, pour bien adresser le problème.

On sait très bien au niveau de l'usage des antibiotiques, depuis le début de l'usage des antibiotiques, on a eu une incidence important, ou un impacte important au niveau des maladies infectieuses. Alors je vous présente tout de suite à la diapo suivante un peu la courbe qui a été présentée dans un article qui a environ dix ans, qui démontrait l'incidence de mortalité, ou le taux de mortalité par, dans la population au cours du dernier siècle. Alors si vous regarder par exemple au début du 20<sup>e</sup> siècle, le taux de mortalité était beaucoup plus élevé qu'à la fin du siècle. Et ceci était principalement dû à toutes les maladies infectieuses et l'impacte des traitements qui ont émergés ont fait une diminution importante au niveau du taux de mortalités.

Donc je reviens à la diapo précédente. Vous avez ici, on sait qu'au début du siècle y avait à peu près 50% des décès qui étaient associés aux maladies infectieuses. Une grande majorité était due à l'influenza et la pneumonie. Puis une autre grande majorité était due aussi à la tuberculose. C'est clair que l'émergence, ou l'usage des traitements anti-infectieux on eu un impacte important au niveau de ces maladies. Y faut aussi reconnaître aussi d'autres phénomènes de société qui ont eu un impacte sur l'incidence de, et les taux de mortalité dont l'amélioration au niveau de l'hygiène environnemental et au niveau des conditions sanitaires dans les villes.

Maintenant, euh, bon, tout récemment, le taux de mortalité de notre population se trouve autour de 5%, alors le succès au niveau des maladies infectieuses à été phénoménale au cours du dernier siècle. Toutefois, avec l'émergence de résistance l'épi-domo claire se trouve au dessus de nos têtes. Si jamais la résistance est problématique à un point tel où ce que nos antibiotiques sont inefficaces, donc on pourrait se trouver avec un incidence de, ou un de taux de mortalité beaucoup plus élevé.

Alors, une des indications pourquoi les antibiotiques sont à la fin, c'est que la grande majorité des développements au niveau des antibiotiques s'est déjà fait, à eu lieu au cours des cinquante dernières années. Mais plus récemment, on voit qu'y a beaucoup moins de nouveaux antibiotiques qui sont en développement. Alors, au niveau de la FDA aux États-Unis, on a à noter qu'il y a seulement six antibiotiques parmi toutes les nouvelles inscriptions qui ont eu lieu, et donc le développement au niveau des nouveaux antibiotiques est très faible.

Alors, est-ce que c'est un problème, la résistance aux antimicrobiens ? Et je peux vous noter d'expérience que oui. Alors vous avez ici sur cette diapo, un peu des implications cliniques. Alors, dans les situations plus graves où les patients sont à risque de complications, on a d'abord un retard au niveau d'un instauration de traitement antimicrobien approprié, et ce délai, en train des conséquences pour le patient, dont une diminution d'efficacité. Et, dans certaines situations on va choisir d'ajouter d'autres antibiotiques ou on va augmenter des doses et c'est en train de l'augmentation de la toxicité.

Mais ce délai dans, de l'initiation d'antibiotique approprié augmente le nombre d'interventions chirurgicales, ou le nombre d'interventions invasives. Ça l'a une conséquence au niveau de la durée d'hospitalisation et ça l'augmente le risque de mortalité. Je vais juste vous montrer une étude très intéressante qu'y a été présentée y a quelques années par un intensiviste de l'ouest canadien, qui démontre l'impacte si on choisi un antibiotique inapproprié pour des patients qui sont à risque de complications. Donc, dans son étude, il a utilisé des patients qui étaient au risque

de complication, des patients qui étaient en choc septique aux soins intensifs. Et là, on regarde c'est quoi la conséquence de choisir un antibiotique approprié, selon le pathogène en cause. Si vous regardez par exemple, au niveau de la première ligne pour les patients qui avaient une pneumonie, le taux de mortalité, si on choisissait le bon antibiotique où le taux de survie était proche de 50%. Et si on choisissait un mauvais antibiotique au premier jour de traitement qui ne concordait pas avec les pathogènes en cause le taux de survie était beaucoup plus faible, so autour de 10%. Alors, ce qui est important à retenir pour les praticiens qui sont surtout aux soins intensifs, c'est qu' y faut vraiment essayer de choisir le bon antibiotique selon les pathogènes en cause. Mais ce qui faut aussi retenir, c'est que pour les patients qui ne reçoivent pas les bons antibiotiques selon le pathogène, ça peut entraîner des conséquences importantes.

Si on regarde au niveau du milieu communautaire, l'impacte de la résistance aux antibiotiques est beaucoup moins clair, surtout au niveau de la mortalité. On voit pas une nette différence. C'est parce que les patients, si ils sont capables de traiter eux même leur propre infection sans antibiotique, y aura aucune conséquence de la résistance. Y sont capable de survivre. Alors ce qu'on voit dans quelques situations, c'est qu'on a des patients qui sont pas capables de guérir sans antibiotiques, et lorsque qu'on donne un antibiotique inadéquat, c'est là qu'on voit l'augmentation des complications.

Alors dans certaines situations on va avoir un échec en |incomp 11 :28|thérapie, progression de la maladie, ce qui mène à d'autres mesures diagnostiques, dans certains cas y vont se ramasser aux soins intensifs, et dans des rares cas y vont aussi décédé des complications.

Alors, si jamais vous voulez lire un petit peu plus, je vous présente un article de revue sur cette diapo qui présente un peu les conséquences d'une perspective de société de la résistance aux antibiotiques. Ils ont pris différentes situations, par exemple, le MRSA, le Staphylococcus Aureus résistant aux Pénicillines, soit la Méthicilline, la Cloxaciline, ou l'Oxacilline. Et on voit qu'y a une

augmentation du réseau de décès, et de la durée de séjour, et des coûts de traitements. Et c'est le même cas, c'est la même situation appliquée à d'autres bactéries résistantes, comme l'Entérocoque résistante à la Clométocilline, le Pseudomonas ou l'Entérobacter ou l'Acinetobacter.

Et aussi, les mécanismes de résistances qui sont présentés ici, par exemple SBS, les  $\beta$ -lactamases aspect étendues qui sont associés aussi avec une augmentation du *rate* de mortalités, la durée de ses jours ou des coûts. Alors, si jamais vous allez vouloir avoir une perspective société, avec une revue de tout ce qui se passe, cet article en référence est une bonne, une bonne lecture.

Alors ce que je vous aie présenté jusqu'à maintenant, c'est que la résistance aux antibiotiques est problématique. C'est particulièrement dévastateur pour les patients qui sont à risque de complications, les patients qui sont aux soins intensifs.

Là ce qu'on veut regarder sur les prochaines diapos, c'est quoi ce problème de résistance ? Et qu'est-ce qu'on peut faire pour survenir ce problème ? Alors, le développement de la résistance ça se fait au niveau, pour les bactéries, soit par l'acquisition du matériel génétique, par une autre bactérie de la même espèce, ou ça peut se faire, y peut y avoir un transfère de matériel génétique entre espèces différentes. Et c'est ce que vous voyez ici du côté gauche du diagramme.

Du côté droit, ce qui peut arriver aussi c'est que la bactérie, une fois exposée à des antibiotiques, peut faire une mutation de son matériel génétique pour développer un mécanisme de résistance. Alors ce diagramme ici vous présente juste, c'est juste un schéma général, mais qui peut se retrouver dans l'instance ci-dessous.

Mais ce que je vous invite aussi à faire c'est visionner le site web au niveau de la FDA. C'est un site qui est très simple, mais qui vous explique les étapes de développement de la résistance au niveau des antibiotiques.

Ça c'est la première élément. L'autre élément qui faut comprendre aussi, c'est au niveau de la sélection de la résistance. Alors les bactéries peuvent être exposées à des antibiotiques, pi y développent des mécanismes de résistance où échange un matériel

inter génétique pour aller chercher de la résistance. Mais y faut aussi une situation de pression sélective pour sélectionner la souche résistante pour qu'elle devienne dominante au sein d'une population qui est en train de créer une infection. Ce que ça veut dire c'est que on peut avoir une résistance chez un patient, mais si le patient est capable d'éliminer la bactérie avec son propre système immunitaire, y aura pas de développement de résistance en temps que tel.

Alors c'est sur exposition des antibiotiques que ça fait le processus de sélection des, de la résistance, et la persistance de cette résistance chez les patients qui sont pas capables d'éliminer l'infection, va entraîner l'émergence à la résistance pour ce patient et. éventuellement, par transmission à d'autres patients au sein de la même population. Alors ces phénomènes sont quand même assez complexes, mais ça explique brièvement comment se fait l'émergence de résistance.

Et vous avez ici dans le prochain diagramme – excusez-moi pour la traduction, j'ai pas été capable de tout traduire. Alors ce que vous voyez ici c'est une petite image d'une bactérie et des différents mécanismes d'action des antibiotiques. Par exemple, vous avez des Béta-lactames qui vont agir au niveau des protéines. Y a les pénicillines au niveau de la membrane bactérienne. Vous avez une représentation un peu imagée, un gros |incomp 15 :51|. C'est beaucoup plus petit en réel là, mais, sur lequel y a beaucoup d'agents qui vont agir, par exemple les Macrolides, les Aminoglycosides, et les Tetracyclines.

Et au niveau de l'ADN, vous pouvez aussi retrouver les Quinolones qui vont réagir pour |incomp 16 :05| la reproduction de la ADN. Y a d'autres mécanismes qui sont pas représentés ici. Un des exemples c'est l'émission des voies métaboliques avec les |sous-famille ? 16 :15|. Alors je vais juste cliquer ici, voir si l'animation fonctionne ici. Whoops. ... Okay, bon enfin.

Alors voici ensuite ce que vous avez au niveau des mécanismes de résistance, et par exemple, pour les Béta-lactames, on peut avoir une modification des protéines qui lie la pénicilline, ou encore, si vous voyez un peu plus à droite, les p'tits *Pac Man* là, c'est des  $\beta$ -

lactamases, donc ils vont aller détruire les antibiotiques. Vous voyez, on voit aussi complètement à gauche des pompes à efflues. Ce qui va se passer c'est que vous avez une sortie des antibiotiques qui sont déjà au niveau intracellulaire à l'extérieur de la cellule. Vous pouvez aussi avoir une modification des sites d'activité au niveau des Ribosomes, ou encore au niveau de l'ADN.

Alors ce que, y a des multiples différents types de mécanismes de résistance et en thérapeutique on va modifier des [par- ? 17 :22] du mécanisme de résistance. Soit d'augmenter des doses de certains antibiotiques, donc ça va fonctionner dans certaines situations. Mais dans d'autres situations spécifiques, y faut modifier le choix de l'agent pour un autre agent d'une autre classe.

Alors le principe d'émergence de transmission de la résistance aux antibiotiques, ce qui faut bien comprendre c'est que y a grosso modo deux comportements au niveau des bactéries. Le premier comportement qu'on peut observer, c'est l'émergence d'un mécanisme de résistance qui se maintient, se transfère d'un patient à l'autre. Et ce que je vais vous donner comme exemple le Staphylococcus Aureus. Le mécanisme de résistance aux Béta-lactames, qui a la modification au niveau des protéines, ni à les pénicillines. C'est un mécanisme de résistance qui a émergé au, dans les années 50, et le Staphylocoque, ce qu'il a fait c'est qu'il maintient ce mécanisme de résistance, qui est ensuite, le Staph Aureus est en suite transmis au sein des populations.

Alors, le problème avec le Staphylococcus Aureus, c'est surtout un problème de transmission entre patients. On sait qu'en Amérique du Nord, y a à peu près cinq à six souches différentes de Staph Aureus qui se promènent. Donc l'intervention effectuée au niveau du Staph Aureus, c'est surtout le contrôle des infections. Y faut se laver les mains pour prévenir la propagation du Staphylococcus Aureus.

C'est clair qu'en deuxième ligne, la sur-utilisation ou l'usage inapproprié des antibiotiques va contribuer à la transmission du Staph Aureus. Mais l'intervention principale, c'est vraiment de se laver les mains pour prévenir la transmission du Staph Aureus.

L'autre modèle de transmission et d'émergence de résistance



s'applique à d'autres types de bactéries, comme par exemple, le *Streptococcus pneumoniae*. Et ce qu'on voit surtout dans cette situation là, c'est vraiment l'usage inapproprié des antibiotiques qui favorisent l'émergence de résistance. Donc la bactérie, elle a un haut taux de mutation, et sur exposition aux antibiotiques va créer la résistance en cours de traitements.

Alors c'est dans ces situations là que le contrôle ou l'amélioration des pratiques au niveau d'usage des antibiotiques peut minimiser l'émergence à la transmission de la maladie résistante. Alors c'est pour ça que pour le *Streptococcus pneumoniae*, le choix des agents utilisés au sein d'une population, par exemple, la population québécoise, aura un impacte sur la résistance du *Streptococcus pneumoniae*.

Alors dans ce contexte ci, y faut choisir le bon antibiotique pour la bonne durée, et essayer d'éviter l'usage des antibiotiques dans des situations d'infections virales, par exemple.

Alors, ce que vous avez vu, ce qu'on a vu jusqu'à maintenant, je sais qu'on va très vite sur cette présentation, c'est le, les concepts d'impacte de la résistance sur les maladies infectieuses et sur la population. On a vu les mécanismes de développement de la résistance. On a vu comment se transmet la résistance.

Et maintenant je vous présente qu'est-ce qu'on peut faire pour survenir à la résistance chez un patient particulier, et qu'est-ce qu'on peut faire au niveau de nos, de la population. Alors ce qu'on peu faire pour un patient en particulier, d'abord c'est de choisir les agents de première ligne qui sont recommandés. Et c'est ce qu'on suggère de faire à travers les lignes québécoises pour les infections acquises en milieu communautaire. Pour les situations hospitalières, généralement, y a des lignes directrices au sein de chacune des institutions.

On peut, dans des cas de résistance, ben c'est-à-dire, dans des cas d'échecs à la thérapie, y faut bien évaluer ces échecs. Les échecs peuvent être dus à différentes causes, par exemple, l'|in- ? 21 :31| des patients aux antibiotiques. Y peut avoir des interactions médicamenteuses qui mènent à des échecs. Ça peut être un mauvais dosage, ça peut être une non-absorption de l'antibiotique

administré dans des situations par voie orale, par exemple. Et on sait pas toujours la résistance. Mais dans une situation de résistance, une fois qu'il a été identifié, à ce moment là on peut modifier la thérapie pour mieux traiter les patients.

Dans certaines situations, par exemple pour le Streptococcus pneumoniae, on recommande des dosages plus importants d'Amoxicilline, soit en traitement Entérique, soit en traitement Définitif. Et on sait que c'est efficace pour traiter des souches qui sont non-sensibles aux Pénicillines.

Dans d'autres situations, y faut changer complètement d'agent. Et c'est ce qu'on voit par exemple dans le Staphylococcus Aureus résistant aux Pénicillines, et c'est inutile d'augmenter les doses. À ce moment là, y faut changer de classe et utiliser des classes qui sont actives contre le Staphylococcus Aureus.

Dans des situations particulières, surtout autour des infections en gram négatif pour des patients très malades dans des hôpitaux, on va choisir de combiner certains agents en situation Entérique ou combiner des agents dans des situations de traitements Définitifs. On peut aussi avoir recours à des agents thérapeutiques pour prévenir l'émergence de résistance en cours de traitement. Alors c'est une des hypothèses qui est derrière la combinaison des agents pour les traitements des infections [absolut ? 23 :07 rosa].

On peut aussi essayer d'avoir recours à certains agents thérapeutique pour prévenir la transmission entre patients et, ou pour prévenir l'émergence de résistance au sein de l'institution. Alors c'est ce qu'on a essayé de faire une fois au CUSM en utilisant la Puracyn pour décoloniser des patients au Staphylococcus Aureus.

Y faut réaliser que c'est pas toujours efficace. La résistance peut aussi émerger pour les traitements qui sont utilisés pour décoloniser des patients. Alors, c'est des situations spécifiques qu'on peut faire, mais qu'y faut adapter à chacune des situations. Si on passe à la prochaine diapo, alors on sait qu'on peut faire des ajustements au niveau thérapeutique. Y faut aussi reconnaître qu'y a beaucoup des institutions pi d'organisations qui essaient d'appliquer certaines interventions pour prévenir l'émergence de

la résistance. Et ce problème, ou ce phénomène, doit se faire à différents niveaux, donc pour ceux qui ont connus CCAR, c'est une organisation qui revoyait l'ensemble des efforts pour prévenir l'émergence de la résistance et pour bien traiter des patients. Par contre, les efforts de cette organisation ont cessés en 2009.

Je voulais juste vous soumettre un exemple de toutes les différentes associations qui ont des activités à différents niveaux. Alors, si on regarde par exemple au niveau de l'enseignement, le transfert des connaissances, y a différents groupes qui sont bien impliqués à ce niveau là. CADTH c'est l'association qui regarde et évalue les technologies. AMMI, AMMI Canada, font aussi beaucoup d'enseignement. J'ai pas mis un `X` au niveau du CSHP mais la Société canadienne de pharmacies et d'hôpitaux est aussi impliqué au niveau de l'enseignement des professionnels et des patients. Et, vous avez par exemple CPSI, l'Institut pour la sécurité des patients, est aussi impliqué au niveau de l'enseignement. Alors y a des qui sont fait à toutes sortes de niveaux, soit le niveau l'enseignement, de la surveillance et la recherche, au niveau de l'expertise, le parrainage des antimicrobiens, la promotion publique, la promotion gouvernementale. Et je voulais juste présenter ces différents exemples ici.

Notre collègue présentera après moi sur les activités de surveillance. Je vous présente ici seulement un des ces organismes – c'est CAN-R, qui essaie de collecter l'information, surtout au niveau des souches hospitalières. Y a d'autres pérennes de surveillance, un des plus importants c'est le *Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program* de l'Agence de santé publique du Canada. Au Québec nous avons aussi l'Institut national de santé publique, qui a des activités importantes au niveau provincial. Aussi en ce qui concerne la thérapeutique, je vous mentionne que les lignes directrices existent pour le traitement des infections soit au milieu communautaire, soit au milieu hospitalier. Pour le Québec, parce-que c'est surtout, j'assume que c'est surtout du monde du Québec qui assiste à ce moment, vous connaissez probablement les guides cliniques du Conseil du médicament qui s'appellent maintenant l'INESSS. Alors on a aussi d'autres guides

qui existent, dont un qui s'appelle le SNIPPETS, que je suis auteur, et y a d'autres dans l'ouest canadien, dont le *Bugs n'Drugs* où nous avons aussi des collègues en infectieux et pharmaciens impliqués. Alors vous voyez ici, par exemple, un couple de guides clinique pour les traitements Entériques dont vous avez le site web disponible.

Un autre aspect qui est particulièrement important c'est le parrainage des antimicrobiens, et je sais que je prends beaucoup de mon temps, donc je fais juste mentionner c'est quoi cette pratique là, mais si jamais vous avez des questions soyez à l'aise de me contacter. Alors, le parrainage des antimicrobiens, ça consiste à gérer l'usage des antimicrobiens pour optimiser son usage, son niveau d'indication, du choix, la dose, la voie d'administration, les durées. Et ceci est impliqué surtout au niveau des institutions là, pour, comme but premier, améliorer les sous-cliniques des patients, mais ensuite aussi pour prévenir l'émergence de résistance pour chacun des patients et pour la population.

Alors vous voyez ici un peu les buts et les avantages, mais j'irai pas trop, trop en détail. Je demeure disponible si jamais vous voulez me contacter pour répondre à vos questions concernant cet aspect particulier.

Sachez aussi que ce genre de programme est encadré au niveau québécois par le cadre de référence relative à l'usage des anti-infectieux. Alors, y a un cadre québécois et y a des efforts qui sont mis de l'avant au niveau provincial pour faciliter ce type de pratique.

Alors je vais vous présenter aussi un résumé.. ce que.. ça été un bref.. en fait quasiment une tempête momentanée. Alors qu'est-ce que j'peux résumer en pratique ce qui faut faire avec la résistance, c'est que la résistance, c'est problématique. Ça l'a des conséquences importantes pour nos patients, particulièrement ceux qui sont à risque de complications. On a très peu de nouveaux antibiotiques qui vont adresser les problèmes. Y a des nouveaux mécanismes de résistance qui se développe, dont le New Delhi Metallo-carbapenemases, qui va être particulièrement problématique pour la population au Canada.

	<p>Alors on veut essayer de prévenir cette émergence de résistance, et des messages à retenir aujourd’hui c’est principalement : laver vos mains, n’attraper pas la bibitte, ne la transmettez pas, utiliser les antibiotiques de façon judicieuse.</p> <p>Donc, utiliser les antibiotiques seulement lorsqu’on sait qu’y une infection ou qu’on pense qu’y a une infection, que ça sera bénéfique pour le patient. Alors pour les infections virales, c’est clair que les antibactériens ne seront pas efficaces – y faut utiliser les antiviraux dans ces situations là. Y faut choisir les bons agents pour initier au bon moment, à la bonne dose et pour une durée indiquée. Donc y a des durées trop courtes, les durées trop longues aussi favorisent un agence de résistance.</p> <p>Et le message finale, ce que je veux vous dire, c’est parlez-en de la résistance des antibiotiques, c’est problématique, et ne transmettez pas à la résistance bactérienne. Alors je conclus là-dessus.</p> <p>Je n’ai pas vu de questions particulières qui ont été soumis pendant la présentation ; si vous avez quelques questions, je vais rester en ligne. Mais je vais remettre la parole à nos collaborateurs, coordonateurs pour la gérer la présentation actuelle.</p>
Milaine	<p>Merci beaucoup, D<sup>r</sup> Thirion. Alors, je n’sais pas s’il y a des gens qui ont des questions à poser au D<sup>r</sup> Thirion. Vous pouvez toujours les écrire à l’écran, dans la boîte de questions à répondre – c’est à la gauche de votre écran.</p> <p>J’invite aussi à tous les participants à mettre votre téléphone à la fonction ‘muet’, pour éviter le bruit ambiant. Alors nous attendons que la prochaine présentation se charge à l’écran.</p> <p>Alors, pour la deuxième partie du webinaire, nous accueillions le D<sup>r</sup> Aboubakar Mouchilli. D<sup>r</sup> Mouchilli est épidémiologiste au cadre du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales, à l’Agence de la santé publique du Canada. Sa présentation a pour titre, La Surveillance de la résistance dans les hôpitaux canadiens.</p> <p>Merci, D<sup>r</sup> Mouchilli, d’être avec nous et je vous cède la parole.</p>
Aboubakar	<p>Merci, et bienvenue à tous les participants. Alors, comme vous venez de suivre D<sup>r</sup> Thirion, la résistance aux antimicrobiens est un</p>

phénomène en même temps de santé individuelle que de santé publique. Par conséquent, il demande l'effort conjugué de plusieurs acteurs, pour pouvoir espérer à le contenir ou à le contrôler. Des acteurs comme le clinicien lui-même, l'hôpital, le patient y compris celui qui l'aie pas encore, l'industrie pharmaceutique, et bien sûre les autorités de santé publique. Alors, je m'attarderai aujourd'hui sur un des multiples rôles de l'Agence, que l'Agence de santé publique du Canada assume à travers son Programme de surveillance des infections nosocomiale. À titre d'information, le Programme des infections nosocomiales est un programme qui est sous la direction du Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections de l'Agence de santé publique du Canada.

Et j'ai mis en rouge là où se trouve le Centre dans l'organigramme de la santé publique, de l'Agence de santé publique du Canada. Alors, le programme lui-même est sous la coordination de la division de la surveillance de l'épidémiologie. Vous excuserai le fait que le graphique semble avoir tourné à l'envers, mais c'était juste à titre d'information, pour montrer dans quel entité le programme est logé au sein de l'Agence de santé publique.

Alors, pour le réseau du programme canadien de surveillance des infections nosocomiales est un réseau constitué de plus de cinquante hôpitaux à travers toutes les provinces du Canada, compile et analyse les données provenant de tous ces établissements de soins de santé et de laboratoires nationales de microbiologie, là où on envoi les spécimens pour un diagnostique de laboratoire.

Ces analyses de laboratoires et statistiques sont interprétés, et l'interprétation appropriée est disséminée à travers le réseau d'abord, A Priori, parce que c'est eux qui sont le plus concernés, et aussi à travers les conférences, séminaires, et publications, dans les journaux scientifiques.

Alors, comme vient d'expliquer Dr. Thirion, je vais juste mettre mon grain de sel dans la généralité de qu'est-ce que c'est que la résistance aux antimicrobiens. La résistance aux antimicrobiens peut être soit naturelle, soit acquise.

Alors la résistance naturelle peut s'exprimer par le fait que la bactérie ne peut pas posséder un système de transport ou de cible pour les molécules d'antibiotiques, ou peut ne pas posséder une membrane externe constituant une sorte de barrière contre ces antibiotiques là.

La résistance acquise contre elle, la résistance naturelle est aussi appeler la résistance intrinsèque, inhérente. Et un caractère d'espèces qui touche toutes les cellules de toutes les souches, alors que la résistance acquise est un caractère qui ne concernent que quelques souches d'une même espèce.

Alors la résistance acquise peut résulter soit d'une mutation génétique, soit une activation du gène, comme l'a expliqué mon collègue tout à l'heure. Comme il l'a expliqué aussi, la résistance, les mécanismes biochimiques de la résistance acquise peuvent être groupés en trois grands types : la production des enzymes inactivant à les antibiotiques, la diminution de la perméabilité, ou les flux, la pompe à efflue, là, dès que les antibiotiques rentrent, la pompe est flue et les ressorts immédiatement, avant même qu'ils ne touchent les sites normaux.

Y a aussi la modification des cibles des antibiotiques. Alors, les antibiotiques arrivent, mais ne viennent pas à s'enchaîner dans le site approprié. Alors ça c'est les quelques mots sur la généralité.

Quelles sont les conséquences ? Comme il a bien dit,

...attends, je vois une question là mais il n'a pas dit totalement ...

ah, okay, je m'excuse, je parlais un peu à basse voix parce que mon bureau, il est bien ouvert. Alors je vais essayer de le faire plus ...

Alors, les conséquences de la résistance aux antimicrobiens, comme l'a expliqué mon collègue tantôt, c'est que les traitements classiques deviennent inefficaces. Par conséquence, on a une hospitalisation très prolongée à cause de la maladie qui persiste. Alors la sécurité sanitaire est compromise et peut générer une propagation des infections généralisées et à un risque très, très élevé de mortalité.

Donc il y a quand même une potentialité. Ça peut-être une petite potentialité, mais une potentialité de retour à la période pré-antibiotique. Et pour ceux qui sont les de *fans* de l'histoire, vous

vous rappelez que la deuxième guerre mondiale n'a pas été gagné que sur, au front. Ça été aussi gagné aussi dans les hôpitaux, les centres de soin intensif à cause de la découverte de la Pénicilline. Alors, le problème est tellement planétaire. C'est pas un problème qui est particulier au Canada. C'est vraiment au niveau planétaire. Vous avez vu dans la présentation de Dr Thirion, il y avait des références à ce que font nos frères des États-Unis. Alors, l'organisation mondiale de la santé a développée une stratégie de lutte contre ce fléau, et ça se résume en six points. Ils l'ont appelé, 'Pas d'action aujourd'hui - pas de traitement pour demain'. Alors les six points que comportent cette stratégie sont : un engagement national sans équivoque, le renforcement de l'épidémiosurveillance, l'accès aux médicaments de qualité, l'usage rationnel de ces médicaments, le contrôle et la prévention des infections, et enfin promouvoir la recherche.

Donc le programme canadien de surveillance des infections nosocomiales s'identifie au deuxième point, qui est le renforcement de l'épidémiosurveillance. Alors le système - ici je vais précéder que le système du programme canadien de surveillance des infections nosocomiales est unique en son genre, parce qu'il permet un appariement parfait des données individuelles démographiques et cliniques qui viennent des hôpitaux avec les résultats correspondent du teste de laboratoire que nous recevons du laboratoire nationale de microbiologie basé à Winnipeg.

Alors ceci permet une interprétation beaucoup plus éclairé des résultats de nos analyses statistiques. Alors comme vous pouvez le remarquer, le programme a commencé depuis 1995 avec le Staphylocoque doré résistant à la Méthicilline. Et ensuite c'était les Entérocoques résistant à la Vancomycine. Et en 2005, on a introduit le Clostridium difficile. Et depuis 2009, il y a les bactéries à gram négatif résistant aux Carbopenemes, qui sont vraiment une problématique de nos jours qui presque devient, vraiment, important au Canada.

Alors, ceux diapositives vous montrent juste les quelques organismes résistants aux antimicrobiens qui sont à déclaration



obligatoire dans les provinces, au niveau des provinces. Alors pour le moment, au niveau national, y a que le Clostridium difficile qui a déclaration obligatoire.

Alors nos résultats – je vais vous présenter quelques résultats pour chacun de ces organismes là. Comme je vous l’ai dis, depuis ‘95 on fait le monitoring du Staphylocoque doré résistant à la Méricilline, et ce qu’on a remarqué parce que les cas - vous voyez dans ce graphique les taux globaux des infections et de colonisation.

Comme vous pouvez le constater, le taux de colonisation qui était comparable à celui des infections au départ dès les années ‘90’, euh, dès les années ‘95, ‘96, vois ‘97, ce sont très bien |marqués ? 41 :30| pour atteindre des valeurs doublement plus importantes que celle des infections.

Donc il est bien vrai que chaque groupe, les infections – comme les colonisations – ont progressés au fil des années. Et les progressions, la tendance n’était pas, les tendances étant les mêmes et les magnitudes étaient différentes. Je voudrais rappeler que la colonisation ça veut juste dire que vous êtes porteur du micro-organisme, mais vous n’exprimez pas la maladie.

Et la proportion des cas attribuable aux séjours et aux soins reçus par ces patients dans ces établissements de soins de santé, des dizaines d’établissements des soins de santé à travers le Canada que nous suivons, ça suit la même tendance que les taux globaux, ce qui veut donner l’importance que, écouter, la source des ces micro-organismes n’est pas que la communauté mais c’est aussi les établissements de soins de santé. Ça peut être à travers les médecins eux-mêmes qui les transportent sans le savoir. Ça peut être à travers les infirmières. Ça peut être à travers les lits des patients, les chambres des patients, qui ne sont pas adéquatement nettoyés.

Et dans les milieux communautaires, la tendance n’est pas différente. La colonisation reste suprême et le taux d’infection reste inférieur à celui de la colonisation, vois même décroissante un peu. On a connu une décroissance de près de 10 à 15% de 2009 à 2010.

Alors les bactériémies associés au Staphylocoque doré résistant à

la Méricilline, c'est l'une des complications qu'on va rencontrer avec les infections au Staphylocoque doré résistant à la Méricilline. Y a des bactériémies, y a même des décès. Mais pour le moment on n'a pas un moyen de quantifier les décès. On a quand même un système pour quantifier le taux des bactériémies. Le taux des bactériémies ne serait être négligeable, comme vous pouvez le constatez, même comme il a connu une baisse considérable dont d'à peu près 29% en 2010. Alors, le nombre de cas varie entre quarante et cinquante-six cas pour chaque cent mille patients hospitalisés.

Au fil des ans aussi, on a remarqué que les souches dominantes, parce que, comme le faisait remarquer Dr Thirion tout à l'heure, en fait, qu'y avait pas plus de six à sept souches qui étaient, qui circulaient en Amérique du nord. Mais on a remarqué que dans les hôpitaux canadiens, surtout des soins de courte durée, qui sont aussi associés aux universités, les souches dominantes sont restées la souche de type deux et la souche de type dix. Généralement, la souche de type dix, qui n'est devenu important qu'à partir de 2007, était reconnue comme étant une souche d'origine communautaire. Mais on la retrouve comme la seconde la plus importante aujourd'hui dans nos hôpitaux.

Alors, quant aux Entérocoques résistants à la Vancomycine, je vous ai rappelé que, je tiens à rappelé juste que le monitoring, la surveillance a commencé quatre ans après celle du Staphylocoque doré résistant à la Méricilline, et la tendance est presque la même, mais avec un contraste beaucoup plus prononcé, surtout à partir de 2007. On a donc goûté à une croissance figurante presque exponentielle des cas de colonisation. Et de l'autre, une croissance modérée des cas d'infections.

Il est bien vrai que les dernières années, de 2008 à 2009 on a connu une croissance de presque 100% de taux d'infections et de 50% de 2009 à 2010. Mais le taux reste quand même très bas par rapport au taux de colonisation.

Alors, une exploration beaucoup plus approfondie des données nous montre que l'ouest canadien, et le centre, qui représente l'Atlantique, en plus, le Québec et l'Ontario qui sont dans le centre

canadien, sont les régions les plus affectées. Tant dans le taux des infections que le taux de colonisation.

Et la souche la plus importante ici, c'est *Entérocoque faecium* où dépend de son rival *faecalis*, qui ne représente que comme moins de 2%. Alors, *C. difficile*, son taux d'infection, on a remarqué une légère décroissance du taux d'infections à *C. difficile* dans les trois dernières années, à l'exception peut-être de l'est de l'Atlantique qui n'a connu de décroissance qu'entre 2009 et 2010 avec passant de 356 cas pour chaque 100 000 patients, à 203, donc presque 43% de baisse du taux d'infection. Et ce taux d'infections, cette baisse du taux d'infections s'exprime aussi dans les proportions des complications des infections à *C. difficile* qui sont le nombre des chirurgies, de colectomies, qui est resté presque stable avec une légère décroissance en 2009.

Et le soin, l'utilisation des soins intensifs ne fait que décroître de plus en plus, ce qui fait du bien pour les hôpitaux parce que ça donne aussi l'image que les outils et les chambres presque, qui pouvaient être occupées par ces patients là seront peut-être allouées à d'autres patients. On a aussi le nombre de décès qui est resté stable au départ et qui a prit une décroissance jusqu'à 2% et puis a monté à 3% en 2010.

Et les souches les plus importantes, quand à *Clostridium difficile* c'est ce qu'on appelle NAP1 et NAP2 – pardon, NAP4 – parce que la NAP2 qui était aussi importante au départ va décroissant au fil des années, et aussi la NAP1 se montre beaucoup plus meurtrière parce que si vous voyez, comme vous pouvez le constater dans ce diapositif, ça c'est des données de notre programme qui ont été publiés dans un journal scientifique déjà, des données de 2005, dans la tranche d'âge de 60 à 90 ans, on trouve que la NAP1 a été beaucoup plus meurtrière que toutes les autres souches.

Alors, je vais terminer par le nouveau-venu dans notre programme, et le nouveau-venu aussi au Canada et dans les trois dernières années, on entend parler de NDM1, NDM1 ... je veux juste vous donner un bref aperçu sans entrer dans les détails ce que c'est. Juste que la production des  $\beta$ -lactamases est le mécanisme le plus important pour le développement de la

résistance des bactéries à gram négatif. Et ici je vais juste faire remarquer que le, pour les patients d'origine asiatique, beaucoup plus de l'Inde et du Pakistan, qui vont pour visiter parfois ou bien pour des visites médicales, c'est généralement ces patients là qui ramènent de ce côté ces organismes là. Jusque là, il a que quelques cas qu'on a trouvé qui étaient des cas d'origine locale. C'était presque 80 à 90% des cas qu'on trouve pour le moment ne sont de, des cas qui ont été importés d'ailleurs.

Et en 2008, la surveillance a commencé au Canada sur ces bactéries là. C'était par tout un autre organisme que le nôtre : CANWARD. Et nous n'avons embarqué dans ça qu'en 2009. Et comme vous pouvez le constater, au fil des années ça devient beaucoup plus une problématique. En 2009 on avait juste une dizaine de cas, et en 2010 on encontre déjà une soixantaine, avec une prédominance des KPC, ce qu'on appelle Klebsiella Pneumoniae Carbapenemases.

Dont dans les dix cas, c'est juste les détails des dix cas qui étaient recensés des Entérobacters. Y a avait six qui produisaient le KPC, y avait deux qui produisaient les NDM-1, un le VIM-2. Le plus important, en fait ici, c'est le NDM-1 et KPC.

En 2010, comme je l'ai fait remarquer, on a eu une soixantaine, mais jusque là, nous n'avons pu apparier nos données et les données démographiques et cliniques avec les données de laboratoire que des 37. Dans les 37 cas on a toujours une prédominance des KPC, suivit par le NDM, on a 25 cas à 10 cas, et puis les VIM et KPC en même temps, y a un cas. Alors le nombre d'infections parmi les 37 cas recensés qu'on a pu enregistrer, parce que ça fait des données préliminaires pour le moment, vingt presque 54% c'est des infections, et 32% sont des colonisations. Et puis là, on a le tableau qui suit celui là montre juste la représentation des quelques micro-organismes, soit du côté des infections que du côté de colonisation. Et on trouve que les Klebsiella pneumoniae sont les plus présents, suivit par le Raoutella. Le Raoutella, il est présent à cause d'un groupe de cas qu'on a put retrouver dans une des provinces du Canada.

Alors juste pour résumer, les taux des infections et des

colonisations aux organismes résistants aux antimicrobiens augmentent continuellement, ou bien se stabilisent à quelque peu. Le profil génétique prédominant du Staphylocoque doré résistant à la Méricilline change avec le temps. Le taux de *C. difficile*, bien que ne changeant pas significativement, la souche la plus meurtrière comme je l'ai présenté tout à l'heure, la NAP1 s'est progressivement propagée à travers le Canada. Et, les Entérobactères produisant les Carbapénamases deviennent de plus en plus la problématique du jour.

Alors y a des défis, y a des possibilités. Comme l'a présenté mon collègue tantôt, y a l'utilisation judicieuse des antimicrobiens, y a la collaboration avec d'autres partenaires pour ce qui, pour ce qui est de la résistance antimicrobienne, ce qui est très important pour comprendre c'est que on a des transmissions horizontales. Donc on peu carrément, comme je l'ai mentionné tout à l'heure, importer des micro-organismes, et sans on le sait, jamais.

On va visiter des parents en Inde ou au Pakistan, Afrique, en Amérique de Sud, aux États-Unis, n'importe où, on vient avec des souches des micro-organismes qui étaient peut-être pas existantes dans le pays mais, ou bien exister mais, d'un pourcentage très, très moindre. Alors quand vous avez des gens qui ont des maladies chroniques qui visitent ces pays là, et qui sont internés, ils reviennent avec ça et si ils sont internés dans nos hôpitaux, y a une possibilité qu'en sortant de nos hôpitaux, ils les laissent là dedans. Et si ils ne sont pas bien, si ya pas un système de maintenance dans nos hôpitaux adéquats, ce qui va arriver c'est que on serra en train de contribuer à la distribution de ces souches, déjà résistantes dans ces pays là.

Donc c'est pour ça qu'on trouve que le problème de la résistance aux antimicrobiens c'est un problème qui touche beaucoup plus d'acteurs et demande une composition d'effort de tout ces acteurs là à savoir tout ce dont j'insisté à l'introduction.

Alors merci. Je peux répondre à quelques questions si vous en avez.

Euh, juste un dernier mot ? C'est juste pour montrer l'utilisation des antibiotiques dans 30 pays européens et au Canada. Comme

## Semaine de la sensibilisation aux antibiotiques, novembre 2011

Daniel Thirion, Abou Mouchili

Transcription: Marjolaine Hébert

	<p>vous pouvez le constater, nous sommes pas très, très bien pour ... nous sommes pas à la première position ni à la dernière. Nous somme au bon milieu là, et je crois qu'avec l'effort conjugué de toutes les instances à savoir beaucoup plus les établissements, les soins de santé, avec l'utilisation judicieuse des antimicrobiens, on peu se retrouver beaucoup plus vers la droite que vers la gauche. Alors, merci.</p>
Milaine	<p>Merci à vous, docteur Mouchilli. Alors, je n'sais pas si les participants ont des questions.</p> <p>Non ? Alors, vous pouvez toujours nous les transmettre par courriel. Nous aimerions vous invitez à participer au prochain webinaire, qui aura lieu jeudi matin à dix heures, heure du centre. Alors nos trois présentateurs seront D<sup>r</sup> Rita Finley, D<sup>r</sup> Lynora Saxfinger, et le docteur Daniel Thirion.</p> <p>En terminant, nous aimerions beaucoup recevoir vos commentaires sur la session d'aujourd'hui. Vous pouvez compléter notre sondage en ligne, en cliquant sur le lien que vous voyez à l'écran. Alors, ce sondage est aussi disponible sur le site internet <a href="http://www.InfoAntibio.ca">www.InfoAntibio.ca</a>. Merci à tous d'avoir été des nôtres, et je vous souhaite une très belle fin de journée. Au revoir.</p>