



# Utilisation communautaire d'antibiotiques – Projet de démonstration à partir des données du Système intégré de surveillance sur les maladies chroniques du Québec

## SURVEILLANCE DES MALADIES CHRONIQUES

Numéro 21

### PRINCIPAUX CONSTATS

En jumelant les données du régime public d'assurance médicaments et du fichier d'inscription des personnes assurées, le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), permet une surveillance de base de l'utilisation des antibiotiques selon les standards internationaux, chez les personnes de 65 ans et plus.

D'avril 2010 à mars 2015, l'utilisation communautaire totale d'antibiotiques s'élevait à 6 129 doses journalières définies par 1 000 assurés-années chez les personnes de 65 ans et plus. Au cours de cette période, une augmentation de 11,5 % de l'utilisation d'antibiotiques a été observée. Les assurés atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'asthme utilisaient 3,1 fois plus d'antibiotiques que ceux n'ayant aucune maladie chronique.

Pour une meilleure représentativité de la population québécoise, il faudrait inclure les personnes âgées de moins de 65 ans et comparer ces données à d'autres sources de données. De plus, imputer l'indication thérapeutique à l'aide des autres fichiers du Système intégré est à explorer pour surveiller la qualité de l'usage des antibiotiques.

### Introduction

La résistance aux antibiotiques augmente, les options thérapeutiques diminuent et de moins en moins de nouveaux antibiotiques sortent sur le marché. Il devient donc important de protéger l'efficacité thérapeutique des antibiotiques actuellement utilisés<sup>1-3</sup>.

Au Québec, quelques étapes ont été franchies vers la conception et le déploiement d'une surveillance de l'utilisation d'antibiotiques, mais aucune surveillance de l'utilisation communautaire des antibiotiques n'est actuellement effectuée<sup>2,4,5</sup>. Il est présentement impossible de décrire l'utilisation communautaire d'antibiotiques au Québec, d'identifier les problèmes prioritaires et d'évaluer l'impact d'éventuelles interventions sur l'utilisation d'antibiotiques et, ultimement, la résistance aux antibiotiques.

L'INSPQ a développé un système novateur en surveillance des maladies chroniques, le Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Basé sur le jumelage de fichiers médico-administratifs, celui-ci permet une surveillance intégrée et continue de plusieurs maladies chroniques. L'utilisation de médicaments par les personnes âgées de 65 ans et plus atteintes d'une maladie chronique fait partie des objets de surveillance en maladies chroniques<sup>6,7</sup>. Ce projet visait d'abord à déterminer s'il est possible d'exploiter les données du SISMACQ pour la surveillance de l'utilisation d'antibiotiques chez les aînés assurés par le Régime public d'assurance médicaments (RPAM). Il visait également à vérifier si la présence d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'asthme, par l'intermédiaire d'un risque accru d'infections respiratoires, est associée à une plus grande utilisation d'antibiotiques par rapport aux autres maladies chroniques.

## Méthodes

### Sources de données

---

À l'aide d'un identifiant anonyme unique à chaque individu, le SISMACQ jumelle cinq fichiers administratifs de la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). Ces fichiers sont : 1) le fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA), 2) le fichier des services pharmaceutiques du régime public d'assurance médicaments (RPAM) pour les personnes de 65 ans et plus, 3) le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte, 4) le fichier maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO) et 5) le fichier des décès du Registre des événements démographiques<sup>7</sup>.

Les données sociodémographiques des individus assurés qui étaient disponibles et présentaient un intérêt pour ce projet provenaient principalement du FIPA et incluaient l'identifiant unique banalisé, l'âge au 1<sup>er</sup> octobre de l'année, l'année du décès, le sexe, la région sociosanitaire et les quintiles de défavorisation matérielle et sociale. Certaines de ces variables ont pu être obtenues grâce à un traitement en amont par l'équipe du SISMACQ du code postal, de la date de naissance, de la date de décès ainsi que des dates de début et de fin d'admissibilité à la RAMQ et au RPAM. Basés sur l'utilisation d'algorithmes validés et utilisés pour la surveillance des maladies chroniques, des indicateurs confirmant la présence de certaines maladies chroniques des individus assurés ont également été ajoutés<sup>7-9</sup>.

Les données disponibles relatives aux ordonnances d'antibiotiques et jugées pertinentes provenaient du RPAM et étaient l'identifiant unique banalisé de l'assuré, le code d'identification du médicament (code DIN), le code de dénomination commune, la classe de l'*American Hospital Formulary Service*, les codes de forme et de teneur, la durée du traitement, la quantité de médicaments, la classe du prescripteur et son numéro banalisé, ainsi que la date et le code du service pharmaceutique. Bien qu'une variable existe pour l'indication thérapeutique, elle n'est remplie que pour les médicaments d'exception, soit un très faible pourcentage des données de ce projet. Enfin, une dose journalière définie (*daily defined dose* ou DDD) standard

et un nombre de DDD servis ont pu être attribués à 99,97 % des ordonnances d'anti-infectieux en utilisant deux sources d'information en ligne, décrites dans les deux prochains paragraphes.

Le site du WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology indique les doses quotidiennes standard (DDD standard) pour un médicament utilisé dans son indication principale, suivant la classification *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*<sup>10,11</sup>. Le lien entre cette classification de médicaments et celle utilisée dans le RPAM se fait en utilisant le code DIN et le code de dénomination commune.

Le site *Recherche de produits pharmaceutiques en ligne*, du Gouvernement du Canada, permet d'identifier, pour chaque ordonnance décrite dans le RPAM, l'unité de mesure de la variable « quantité de médicaments », qui varie selon le code DIN (par exemple, nombre de comprimés, de millilitres ou de fioles)<sup>12</sup>. Il est ensuite possible de combiner cette information à celle du code de teneur pour calculer le nombre de milligrammes servis.

### Définition de la cohorte

---

Ce projet consistait en une étude de l'utilisation communautaire d'antibiotiques dans une cohorte rétrospective (1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2015) ciblant l'ensemble des individus âgés de 65 ans et plus du Québec, couverts par le RPAM et atteints d'au moins une maladie chronique ou répondant partiellement à des critères diagnostics, pharmaceutiques, thérapeutiques ou de causes de décès liés aux maladies chroniques du SISMACQ<sup>7</sup>. Dans les faits, l'information sur 99 % des personnes âgées de 65 ans et plus, assurées par la RAMQ et le RPAM, est présente dans le SISMACQ. Les individus qui n'étaient pas couverts toute l'année par le RPAM [assurance privée ou résident d'un centre hospitalier de soins de longue durée (CHSLD)] étaient exclus, excepté les individus décédés qui demeurent inclus dans la cohorte, à condition d'avoir été couverts par le RPAM toute l'année jusqu'à leur décès. Au final, cette cohorte d'assurés-années représentait environ 82 % de la population des personnes-années de 65 ans et plus du Québec<sup>13-17</sup>.

Les maladies chroniques du SISMACQ considérées dans la présente analyse étaient le diabète, l'hypertension, les cardiopathies ischémiques, les infarctus du myocarde (sous-ensemble des cardiopathies ischémiques aussi appelées crises cardiaques), l'insuffisance cardiaque, les maladies vasculaires cérébrales, l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC), les troubles mentaux, la maladie d'Alzheimer et les désordres connexes ainsi que l'ostéoporose. Après une analyse préliminaire de l'utilisation d'antibiotiques par maladie chronique, trois groupes d'individus ont été définis à partir des informations contenues dans le SISMACQ depuis 1996. Les individus répondant à tous les critères de définition des MPOC ou de l'asthme ont été classés dans le groupe de maladie chronique «MPOC ou asthme». Ceux répondant à tous les critères de définition pour au moins une autre maladie chronique sans toutefois remplir ceux des MPOC ou de l'asthme étaient classés dans le groupe «autre maladie chronique». Les individus remplissant certains critères de définition sans toutefois remplir tous les critères d'une définition d'une maladie chronique ont été inclus dans le groupe désigné sous le terme « aucune maladie chronique ». Des caractéristiques démographiques ont également été extraites.

## Utilisation des antibiotiques

Toutes les ordonnances appartenant à la classe 8 de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) ont été sélectionnées du fichier des services pharmaceutiques du RPAM. Cette classe de médicaments correspond à l'ensemble des anti-infectieux, mais les analyses ont principalement porté sur l'utilisation spécifique des antibiotiques, ciblés dans l'avis du Comité d'experts en résistance aux antibiotiques sur la surveillance intégrée de l'antibiorésistance<sup>2</sup>. L'existence des variables de durée de traitement et de quantité de médicaments servie rendait possible le calcul des jours de thérapie (DOT) et DDD servies.

La concordance a été établie entre les codes de dénomination commune et la classification ATC. Le nombre de DDD servies pour chaque ordonnance a ensuite été calculé en divisant le nombre de milligrammes servis par le nombre de milligrammes dans une DDD standard de l'antibiotique servi.

## Analyse des données

### Inspection minutieuse des données

Des distributions de fréquence ont été faites pour les variables d'intérêt disponibles ; des doublons d'ordonnances ont été recherchés ; des valeurs potentiellement aberrantes ont été recherchées pour chacun des trois indicateurs d'utilisation d'antibiotiques.

### Sélection et calcul d'indicateurs

Selon la littérature existante et l'information disponible au RPAM, trois indicateurs ont été considérés et analysés pour décrire l'utilisation d'antibiotiques dans la population à l'étude. Ces indicateurs sont :

- nombre d'ordonnances par 1 000 assurés-années ;
- nombre de DDD par 1 000 assurés-années ;
- nombre de DOT par 1 000 assurés-années.

Les DDD sont le standard international recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé pour la mesure des quantités de médicaments utilisées ; cette méthodologie permet ainsi des comparaisons externes. Les comparaisons peuvent toutefois devenir plus complexes pour les populations pédiatriques ou présentant des taux élevés d'insuffisance rénale puisque les doses standards sont déterminées pour des adultes de 70 kg sans insuffisance rénale. Pour contourner ces problèmes, certains chercheurs ont proposé de suivre les DOT, puisque la durée de l'antibiothérapie est indépendante du poids, de l'âge et de l'état de santé des patients. La force de cet indicateur constitue également une de ses limites : il ne prend pas en compte les quantités utilisées<sup>18</sup>.

Ces indicateurs ont été calculés par antibiotique et par classe d'antibiotique. L'accent a été mis sur les 15 antibiotiques les plus souvent servis et représentant 90 % du total des DDD d'antibiotiques (DU 90 %) <sup>19,20</sup>. Tous les résultats sur l'utilisation des antibiotiques ont d'abord été stratifiés selon la variable « type de maladie chronique » avant de l'être selon d'autres variables.

## Résultats

### Inspection minutieuse des données

Une incohérence a été notée dans l'inscription du numéro banalisé du prescripteur durant la période 2011- 2012, puisque toutes les ordonnances de cette période comportaient le même numéro de prescripteur. Comme cette variable n'a pas été utilisée dans les analyses, cette problématique n'a pas entaché la validité du processus. De plus, 155 807 ordonnances étaient répétées ; ces doublons se situaient presque exclusivement entre le 1<sup>er</sup> avril et le 30 juin de 2012 et de 2014, ce qui suggère un artefact d'origine informatique. Ceux-ci ont été exclus des analyses subséquentes.

Sur la période d'observation de 5 ans, 39 individus ont reçu plus de 104 ordonnances durant une même année, pour un total de 6 451 ordonnances. Plus des deux tiers de ces ordonnances avaient une durée de traitement de 7 jours ou moins. Le seuil de 104 ordonnances par année pouvait ainsi être rapidement atteint lorsque de telles ordonnances étaient renouvelables. Ces situations exceptionnelles ont été considérées comme étant plausibles.

Lors de discussions avec un pharmacien de la RAMQ, des doutes ont été émis sur la validité de la variable durée de traitement, étant donné que cette donnée n'est pas utilisée pour établir la facturation. Dans les données, un total de 308 074 ordonnances de comprimés ou de capsules présentaient un nombre de jours de traitement supérieur au nombre de capsules ou de comprimés servis. Cette situation pouvait survenir pour des prophylaxies ou pour des traitements antibiotiques intégrés à un pilulier d'une durée plus longue que le traitement antibiotique. Des piluliers ont d'ailleurs été utilisés dans 67 % de ces cas, alors que les piluliers ne représentaient que 18 % de toutes les ordonnances d'antibiotiques. Étant donné 1) les réserves émises par la RAMQ, 2) les durées de traitement ne représentent pas nécessairement le nombre de jours pour lesquels un antibiotique a été prescrit, 3) l'absence d'indication thérapeutique et de posologie rendant impossible l'évaluation de l'ampleur de l'erreur dans la mesure, la décision de ne pas calculer l'indicateur des DOT par 1 000 assurés-années a donc été prise.

Les échanges avec la RAMQ ont permis de déterminer que les préparations liquides avaient tendance à surestimer la quantité prescrite au patient, une quantité plus grande que nécessaire étant souvent préparée et servie. Néanmoins, la quantité de médicaments est utilisée pour la facturation des services pharmaceutiques, favorisant une bonne saisie et un contrôle de qualité serré. Par contre, il était difficile de vérifier les dosages sans tenir compte de la durée de traitement, dont la validité est déjà mise en doute. Les ordonnances de comprimés d'une durée d'un jour ou moins de 0,1 ou plus de 10 DDD ont été servies étaient généralement de la vancomycine en fin de traitement des diarrhées à *Clostridium difficile*, pour un sevrage graduel ou un autre usage rare, mais vraisemblable. Ces ordonnances ont donc été conservées dans les analyses subséquentes.

### Portrait de l'utilisation communautaire d'antibiotiques

#### Description de la cohorte

Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2015, selon les critères d'inclusion utilisés, 5 330 566 assurés-années ont été suivis, soit 82 % des personnes-années âgées de 65 ans et plus<sup>13-17</sup>. La distribution des assurés-années était en accord avec la démographie du Québec et est décrite dans le tableau 1. Globalement, plus de femmes que d'hommes ont été suivies, 45,7 % de la cohorte était dans le groupe d'âge des 70-79 ans et la moitié résidait dans les régions de Montréal (23 %), de la Montérégie (18 %) ou de la Capitale-Nationale (10 %). Le nombre d'assurés-années a augmenté graduellement au fil des ans et 3,1 % sont décédés en cours d'année. Plus de la moitié de la cohorte présentait plus d'une maladie chronique, 24 % n'avaient qu'une seule maladie chronique tandis que seuls, 12 % de la cohorte ne remplissaient aucune définition de cas associée aux maladies chroniques évaluées (i.e. assurés répondant à des critères diagnostics, pharmaceutiques, thérapeutiques ou de causes de décès liés aux maladies chroniques).

### Indicateurs de l'utilisation d'antibiotiques

Les assurés-années ont reçu 7 200 519 ordonnances d'anti-infectieux (pour 130 agents différents), dont 4 025 706 (56 % pour 53 agents différents) étaient pour des antibiotiques. La très grande majorité des ordonnances d'antibiotiques ont été émises par des médecins (89 %) et ont été administrées oralement (98 %). Environ 68 % des assurés-années n'ont reçu aucune ordonnance d'antibiotique, mais les ordonnances

multiples ont permis l'atteinte d'un taux de 6 129 DDD par 1 000 assurés-années ou 755 ordonnances par 1 000 assurés-années (tableau 1). Les femmes et les assurés de 80 ans et plus présentent des taux supérieurs à cette moyenne, avec respectivement 6 235 et 6 232 DDD par 1 000 assurés-années (825 et 917 ordonnances par 1 000 assurés-années).

**Tableau 1 Caractéristiques démographiques des assurés-années et des ordonnances leur ayant été servies**

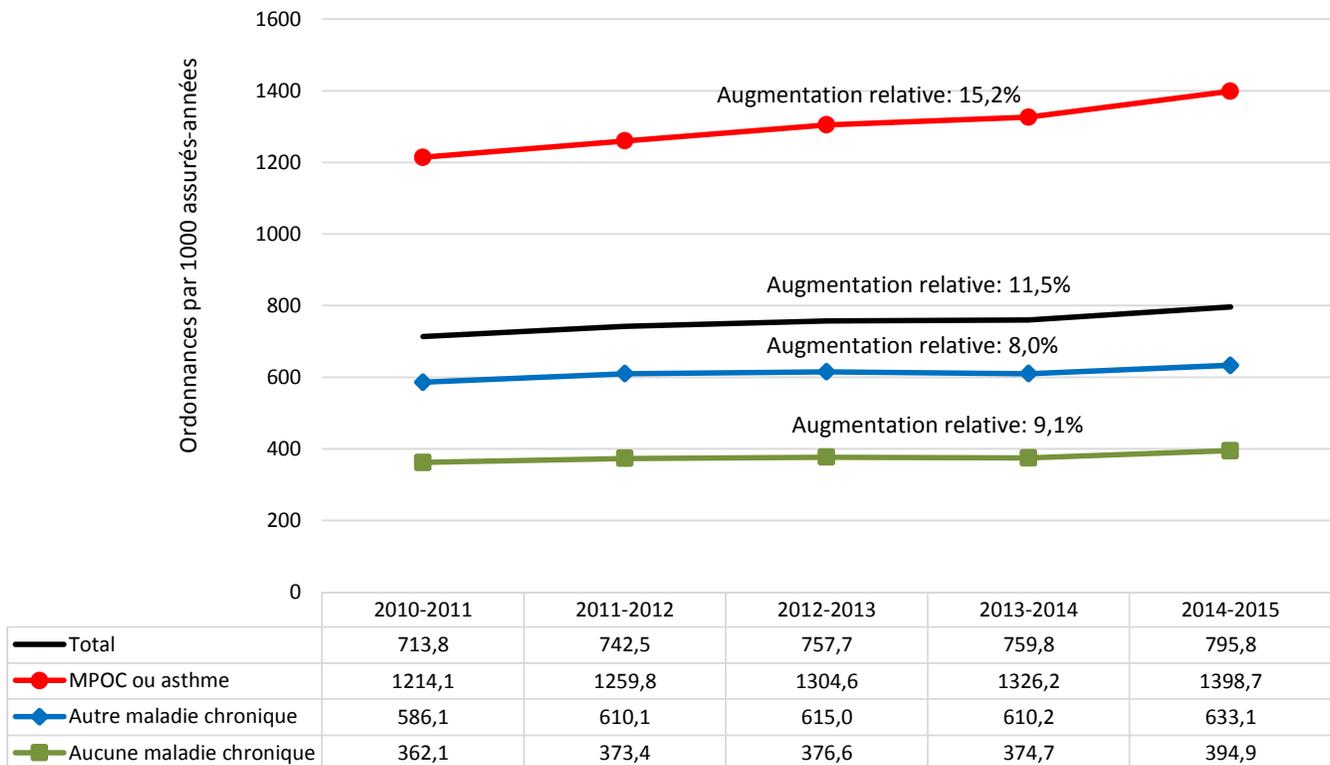
Caractéristiques démographiques		Assurés-années		Ordonnances		Ordonnances par 1 000 assurés- années	DDD par 1 000 assurés- années
		N	%	N	%		
Sexe	Hommes	2 307 015	43,3	1 531 954	38,1	664,0	5 990,3
	Femmes	3 023 551	56,7	2 483 752	61,9	824,8	6 235,1
Groupe d'âge	66-69 ans	1 405 807	26,4	892 189	22,2	634,6	5 884,3
	70-79 ans	2 434 991	45,7	1 767 650	43,9	725,9	6 207,7
	80 ans et +	1 489 768	29,7	1 365 867	33,9	916,8	6 231,8
Année financière	2010-2011	993 132	18,6	708 947	17,6	713,8	5 837,5
	2011-2012	1 025 480	19,2	761 386	18,9	742,5	6 029,7
	2012-2013	1 064 973	20,0	806 916	20,0	757,7	6 142,3
	2013-2014	1 103 920	20,7	838 806	20,8	759,8	6 119,9
	2014-2015	1 143 061	21,4	909 651	22,6	795,8	6 468,4
Décès en cours d'année	Non	5 167 753	96,9	3 858 055	95,8	746,6	6 083,8
	Oui	162 813	3,1	167 651	4,2	1 029,7	7 569,3
Type de maladie chronique	MPOC ou asthme	1 331 969	25,0	1 736 907	43,1	1 304,0	10 841,7
	Autre	3 331 751	62,5	2 037 534	50,8	611,6	4 774,1
	Aucune	666 846	12,5	251 265	6,2	376,8	3 486,5
<b>Total</b>		<b>5 330 566</b>	<b>100,0</b>	<b>4 025 706</b>	<b>100,0</b>	<b>755,2</b>	<b>6 129,1</b>

L'utilisation d'antibiotiques était systématiquement plus élevée chez les individus ayant au moins une MPOC ou de l'asthme par rapport à ceux ayant une autre maladie chronique, qui consommaient eux-mêmes plus que les individus n'ayant aucune maladie chronique (tableau 1). En effet, les assurés-années ayant au moins une MPOC ou de l'asthme, représentant 25 % de la cohorte, ont reçu 10 842 DDD d'antibiotique par 1 000 assurés-années (1 304 ordonnances par 1 000 assurés-années soit 43,1 % des ordonnances), alors que ce taux était de 4 774 DDD par 1 000 assurés-années chez ceux ayant au moins une autre maladie chronique et représentant 62,5 % de la cohorte (612 ordonnances par 1 000 assurés-années, soit 50,8 % des ordonnances). Ainsi, comparativement aux assurés n'ayant aucune maladie chronique, les individus affectés par une MPOC ou de l'asthme ou encore par une autre maladie chronique présentaient une utilisation d'antibiotiques 3,1 et 2,3 fois supérieure, respectivement.

Globalement, l'utilisation totale d'antibiotiques a augmenté de 11,5 % pendant la période à l'étude, passant de 5 838 DDD par 1 000 assurés-années (714 ordonnances par 1 000 assurés-années) en 2010-2011 à 6 468 DDD par 1 000 assurés-années en 2014-2015 (796 ordonnances par 1 000 assurés-années) (tableau 1). Cette augmentation variait selon le type de maladie chronique. En effet, chez les individus ayant une MPOC ou de l'asthme, une augmentation de 15,2 % de l'utilisation des antibiotiques était observée comparativement à une augmentation chez les individus ayant une autre maladie chronique et ceux n'ayant aucune maladie chronique de 8,0 % et 9,1 %, respectivement (figure 1).

La figure 2 montre une saisonnalité assez nette avec une utilisation plus élevée en automne et en hiver et plus faible en été. Les variations saisonnières de l'utilisation totale étaient exactement les mêmes, peu importe le type de maladie chronique.

**Figure 1** Évolution temporelle de l'utilisation d'antibiotiques selon le type de maladie chronique.



D'après les deux indicateurs retenus, les fluoroquinolones constituait la classe d'antibiotiques la plus prescrite, suivies des macrolides, des pénicillines (excluant les pénicillines avec inhibiteurs d'enzymes) puis des céphalosporines. L'écart entre les individus ayant au moins une MPOC ou de l'asthme et ceux ayant une autre maladie chronique était particulièrement prononcé pour les aminoglycosides (tableau 2).

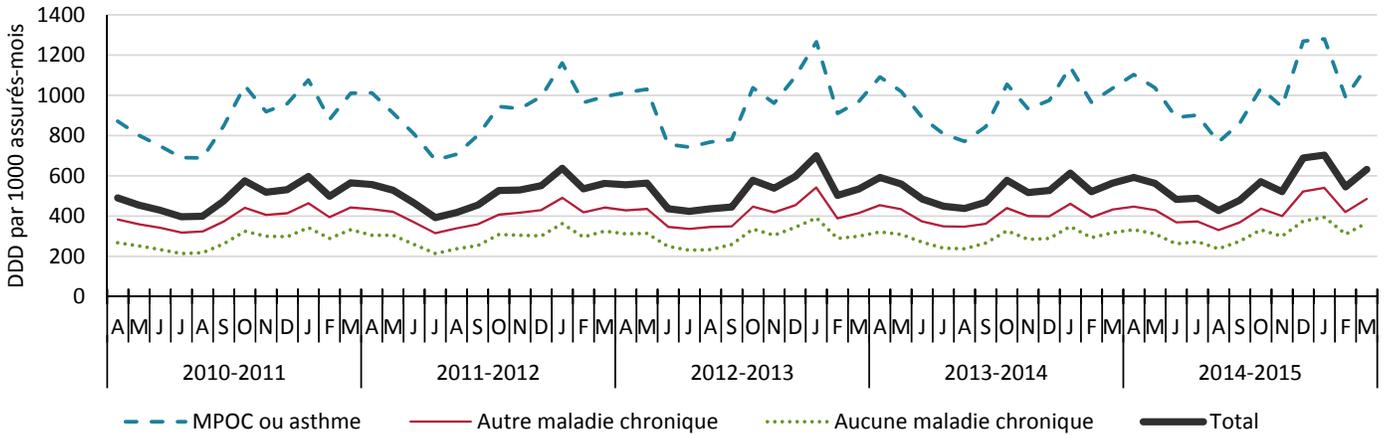
Par souci de simplicité, sachant que les deux indicateurs retenus suivaient les mêmes tendances générales, la suite des résultats présente l'utilisation d'antibiotiques, uniquement selon le standard international, soit les DDD par 1 000 assurés-années.

La figure 3 montre l'utilisation correspondant aux 15 antibiotiques du DU 90 %. L'antibiotique le plus fréquemment servi était la ciprofloxacine (892 DDD par 1 000 assurés-année), suivi de l'amoxicilline et de la clarithromycine. La gradation selon le type de maladie chronique demeurait également observable pour chacun des antibiotiques. Il est intéressant de noter que, comparativement aux individus n'ayant aucune maladie chronique, l'utilisation de la moxifloxacine, de l'azithromycine et du céfuroxime était 7 fois plus fréquente chez les individus ayant une MPOC ou de l'asthme.

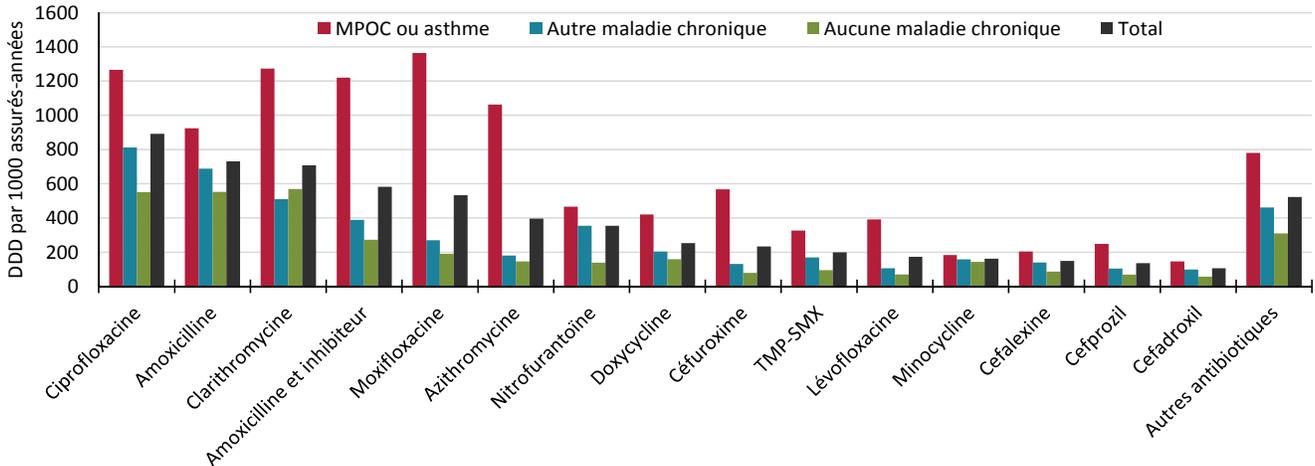
**Tableau 2 Taux d'utilisation des antibiotiques, par classe d'antibiotique et par type de maladie chronique (ordonnances par 1 000 assurés-années et DDD par 1 000 assurés-années)**

Classe	Ordonnances par 1 000 assurés-années				DDD par 1 000 assurés-années			
	MPOC ou asthme	Autre maladie chronique	Aucune maladie chronique	Total	MPOC ou asthme	Autre maladie chronique	Aucune maladie chronique	Total
Aminoglycosides	9,3	0,4	0,3	2,6	95,0	1,4	1,3	24,8
Carbapénèmes	7,8	4,1	1,1	4,6	34,0	18,7	5,4	20,9
Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> génération	68,3	45,3	25,5	48,6	386,5	264,1	153,9	280,9
Céphalosporines de 2 <sup>e</sup> génération	66,5	20,1	11,9	30,7	817,1	234,5	148,2	369,3
Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération	9,0	3,8	1,8	4,9	60,7	27,1	12,8	33,7
Céphalosporines de 4 <sup>e</sup> génération	0,1	0,0	0,0	0,0	0,7	0,3	0,0	0,3
Fluoroquinolones	433,7	197,7	125,1	247,6	3041,1	1202,9	822,5	1614,6
Glycopeptides	27,8	8,6	1,7	12,6	51,0	19,2	5,4	25,4
Lincosamides	22,3	15,8	11,5	16,9	133,9	91,1	71,2	99,3
Macrolides	230,3	63,5	58,0	104,5	2345,9	698,4	723,9	1113,2
Monobactams	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1
Pénicillines sensibles aux $\beta$ -lactamases	15,8	15,8	15,5	15,8	82,9	84,6	79,3	83,5
Pénicillines résistantes aux $\beta$ -lactamases	8,6	6,2	4,2	6,5	77,1	55,2	36,2	58,3
Pénicillines à spectre étendu	84,5	66,4	46,4	68,4	931,6	693,6	554,2	735,6
Pénicillines et inhibiteurs d'enzymes	87,1	26,5	16,9	40,5	1228,0	393,0	273,1	586,7
Sulfamidés et triméthoprim	101,5	54,7	20,9	62,2	428,3	237,1	124,2	270,7
Tétracyclines	43,8	26,6	19,6	30,0	641,5	395,7	335,8	449,6
Autres	87,4	56,0	16,4	58,9	486,3	357,3	139,1	362,2
<b>Total</b>	<b>1 304,0</b>	<b>611,6</b>	<b>376,8</b>	<b>755,2</b>	<b>10 841,7</b>	<b>4 774,1</b>	<b>3 486,5</b>	<b>6 129,1</b>

**Figure 2** Taux d'utilisation d'antibiotiques, par mois et par type de maladie chronique (DDD par 1 000 assurés-mois)

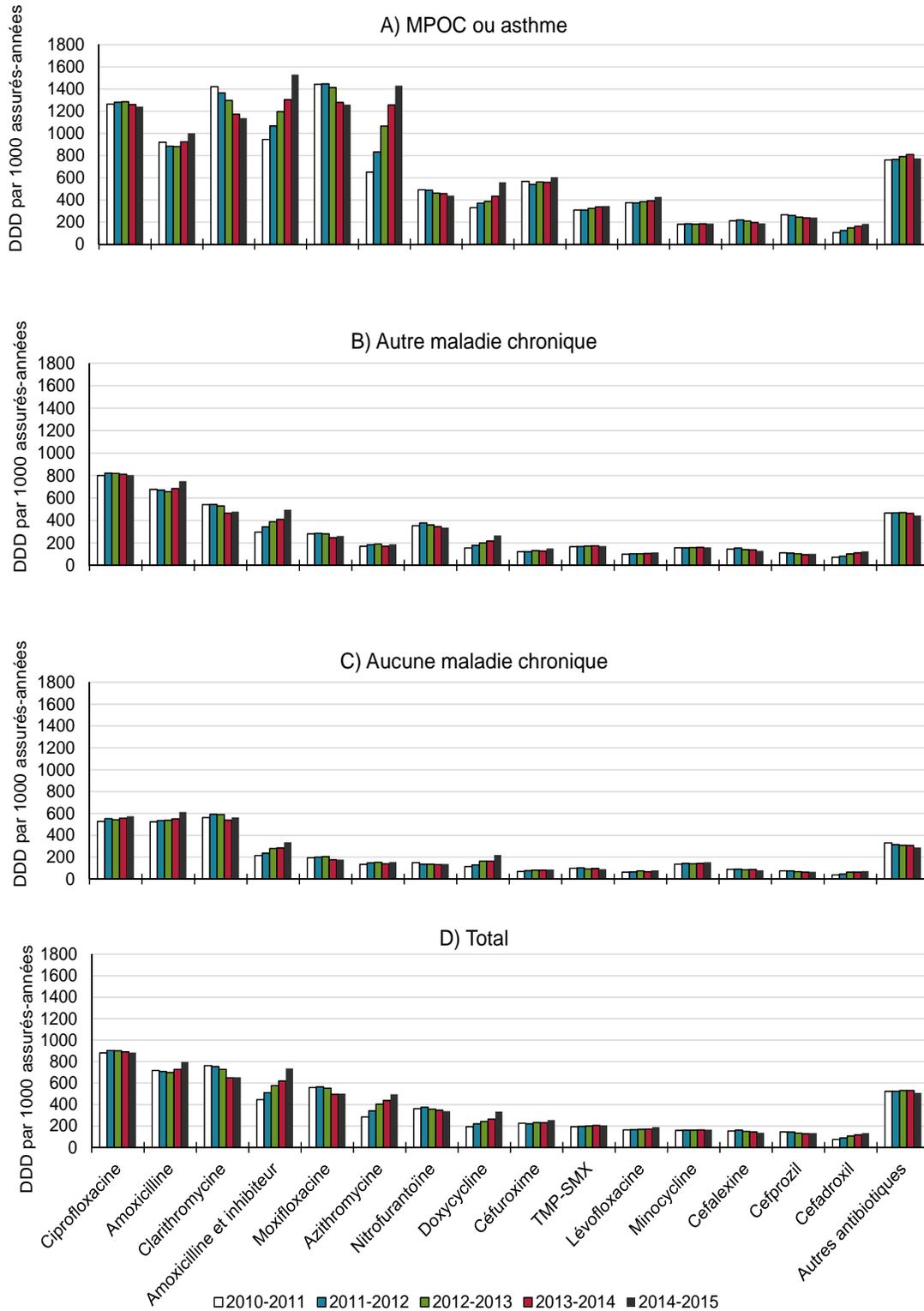


**Figure 3** Taux d'utilisation des antibiotiques, par antibiotique et par type de maladie chronique (DDD par 1 000 assurés – années)



Les tendances temporelles variaient d'un antibiotique à l'autre (figure 4), malgré la tendance générale à la hausse. L'utilisation de ciprofloxacine, soit l'antibiotique le plus utilisé, est demeurée plutôt stable. Une baisse marquée de l'utilisation de clarithromycine était observable chez les individus avec une MPOC ou de l'asthme. En contrepartie, une augmentation de l'utilisation d'azithromycine était également observable et plus marquée chez les individus avec une MPOC ou de l'asthme.

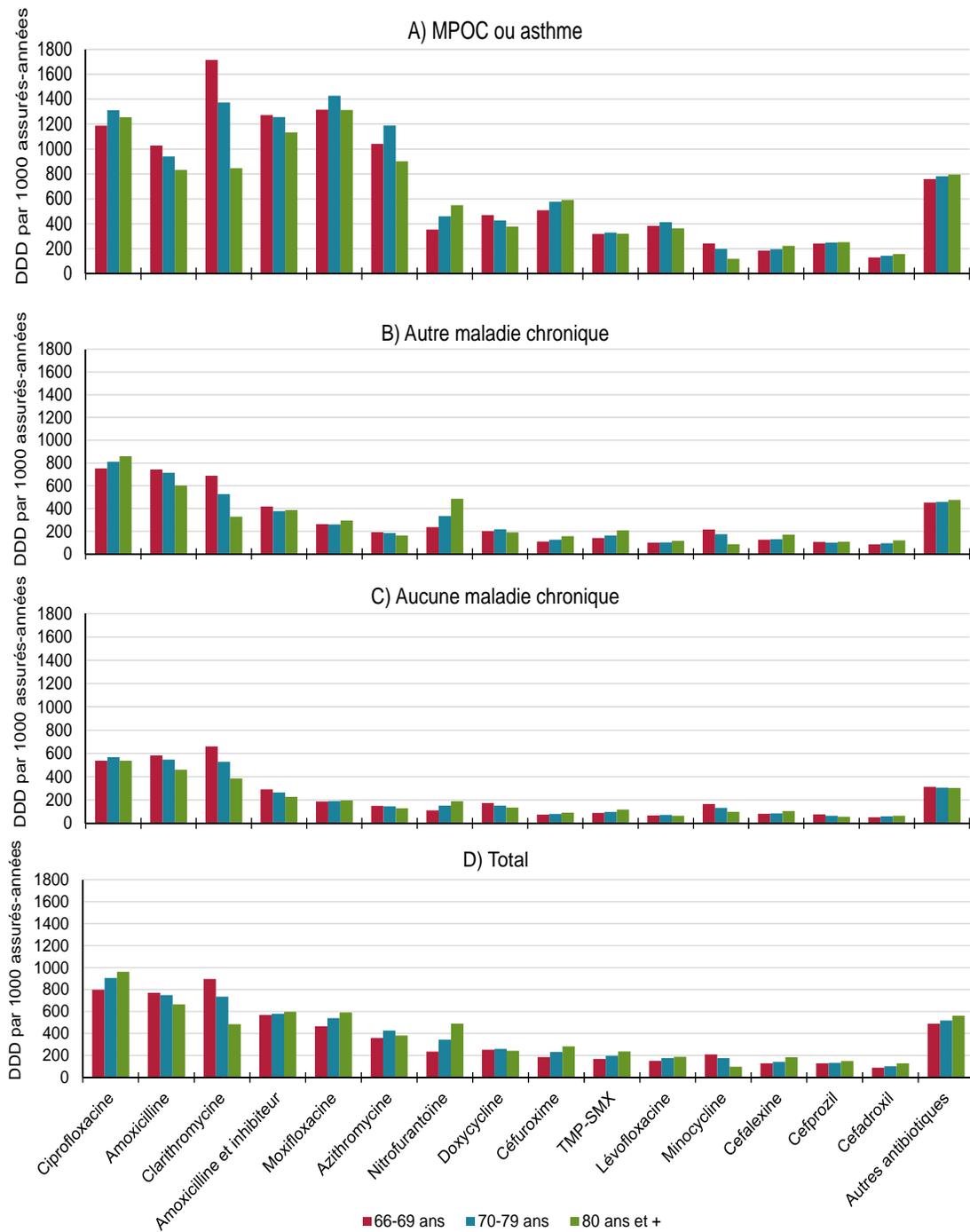
**Figure 4** Taux d'utilisation des antibiotiques, par antibiotique et par année, pour chaque type de maladie chronique (DDD par 1 000 assurés-années)



Globalement, l'utilisation de la plupart des antibiotiques augmentait avec l'âge, mais elle tendait à diminuer pour l'amoxicilline, la clarithromycine et la minocycline, et demeurait plutôt stable pour l'amoxicilline avec inhibiteur d'enzyme, l'azithromycine, la doxycycline et le cefadroxil (figure 5). Il existait une interaction entre l'âge et le type de maladie chronique. Ainsi, il y avait une plus grande proportion d'individus de 80 ans ou plus présentant une MPOC ou de l'asthme.

Cette augmentation des maladies respiratoires chroniques avec l'âge peut expliquer des situations comme celle de l'amoxicilline avec inhibiteur d'enzyme, dont l'utilisation totale augmentait avec l'âge, alors qu'elle diminuait lorsque les taux d'utilisation étaient stratifiés par type de maladie chronique. Une dynamique similaire a également pu être observée pour la moxifloxacine et les antibiotiques autres.

**Figure 5 Taux d'utilisation des antibiotiques, par antibiotique et par groupe d'âge, pour chaque type de maladie chronique (DDD par 1 000 assurés-années)**

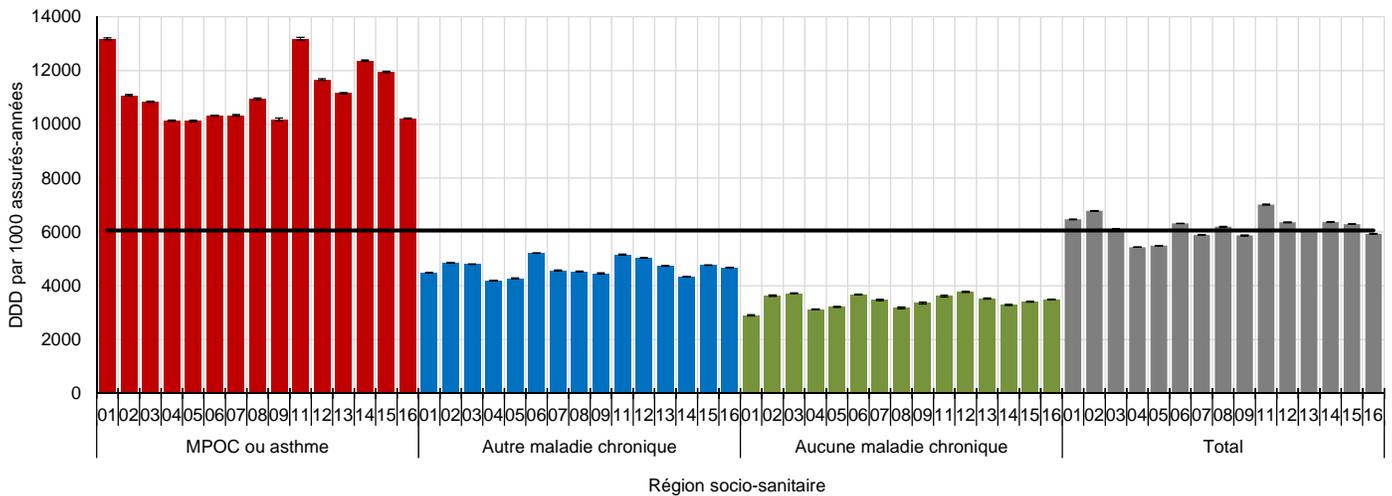


En ce qui a trait à la répartition géographique, les régions sociosanitaires 04 et 05 (la Mauricie et Centre-du-Québec et l'Estrie) présentaient systématiquement des taux d'utilisation plus bas que les autres régions, et ce, peu importe le type de maladie chronique (figure 6). Les régions 01, 02 et 11 (le Bas-Saint-Laurent, le Saguenay-Lac-Saint-Jean et la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine), quant à elles, avaient des taux plus élevés. Dans la région 01, l'utilisation totale d'antibiotiques était fortement influencée par l'utilisation plus élevée que la moyenne chez les individus ayant une MPOC ou de l'asthme. La région 02, quant à elle, présentait le deuxième taux le plus élevé tous types de maladie

chronique confondus. Ce taux est influencé par le fait que la région 02 présentait la proportion la plus élevée de personnes atteintes d'une MPOC ou d'asthme (33 % versus 25 % pour l'ensemble de la province), bien que l'utilisation d'antibiotiques dans ce sous-groupe ne soit pas parmi les plus élevées au Québec. Enfin, la région 11 présentait systématiquement des taux d'utilisation d'antibiotiques élevés, sans égard au type de maladie chronique.

Finalement, l'utilisation totale d'antibiotiques semblait peu influencée par le niveau de défavorisation matérielle ou sociale (données non présentées).

**Figure 6** Taux d'utilisation d'antibiotiques, par région sociosanitaire et par type de maladie chronique (DDD par 1 000 assurés-années, IC 95 %)



## Discussion

### Utilisation communautaire d'antibiotiques chez les personnes de 65 ans et plus atteintes de maladie chronique

#### Interprétation des principaux résultats

L'analyse des données du SISMACQ a permis de quantifier l'utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées de 65 ans et plus assurées au RPAM, en stratifiant selon des caractéristiques de personnes, de temps et de lieu.

En premier lieu, on a pu établir que 15 des 53 antibiotiques répertoriés représentaient, à eux seuls, 90 % des ordonnances d'antibiotiques. Dans une étude de 2007 menée dans des cliniques de médecine familiale des Pays-Bas, seulement 9 antibiotiques composaient le DU 90 %<sup>20</sup>. Par ailleurs, 8 des 10 antibiotiques les plus utilisés dans notre cohorte (les deux autres étant la moxifloxacine et le céfuroxime) font également partie des 10 antibiotiques les plus prescrits au Canada<sup>21</sup>.

La littérature scientifique internationale présente souvent l'utilisation d'antibiotiques en DDD par 1 000 assurés par jour (DID). On peut aisément convertir les DDD par 1 000 assurés-années en DID en les divisant par 365 jours, afin de se comparer. Ainsi, l'utilisation totale d'antibiotiques chez les personnes âgées de 65 ans et plus est de 6129 DDD par 1 000 assurés-années, ce qui correspond à 16,8 DID. Cela est nettement inférieur à l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en 2010, au Danemark (environ 25 DID chez les 65 à 79 ans et environ 40 DID chez les 80 ans et plus)<sup>22</sup>. Cela est également inférieur à l'utilisation observée chez les personnes de 65 ans ou plus d'une province de Pologne, en 2005, soit entre 25 et 30 DID<sup>23</sup>. Une utilisation de 16,8 DID placerait notre cohorte au 11<sup>e</sup> meilleur rang parmi 30 pays européens (les données européennes incluant les moins de 65 ans et les individus sans maladie chronique)<sup>24</sup>. Une sous-estimation de l'utilisation n'explique probablement pas l'écart avec les taux européens, le taux estimé pour notre cohorte se rapprochant beaucoup du taux canadien (17,4 DID)<sup>21</sup>.

Cette utilisation inférieure dans notre cohorte pourrait s'expliquer en partie par l'exclusion d'assurés-années potentiellement plus à risque de se voir prescrire des

antibiotiques (personnes transférées en CHSLD en cours d'année) ainsi que par l'inclusion d'assurés-années sans possibilité d'utiliser des antibiotiques servis en communauté (jours d'hospitalisation et jours de l'année restants après le décès). Notons toutefois que les autres réseaux de surveillance n'excluent pas systématiquement ces jours de leurs dénominateurs et que nous pourrions aisément ajuster nos calculs en cas de besoin. Par ailleurs, l'utilisation totale d'antibiotiques a augmenté de la première à la dernière année de l'étude, atteignant ainsi 17,7 DID en 2014-2015.

L'utilisation d'information spécifique au SISMACQ a permis d'observer que le type de maladie chronique semblait jouer un rôle dans les tendances observées. Des analyses préliminaires suggéraient une utilisation supérieure chez les patients atteints de MPOC, mais pas chez ceux atteints d'une autre maladie chronique. Les résultats distinguent donc les personnes atteintes d'une maladie respiratoire chronique des autres malades chroniques et des personnes ne présentant aucune maladie chronique. Dans les résultats présentés dans ce feuillet, les femmes, les personnes plus âgées et les individus ayant une MPOC ou de l'asthme utilisaient davantage d'antibiotiques, ce qui a déjà été observé ailleurs<sup>23, 25</sup>. De plus, dans les régions démontrant une utilisation plus intensive des antibiotiques, la fréquence des MPOC et de l'asthme pouvait être élevée. L'utilisation importante de tobramycine par les patients atteints d'une MPOC permettrait de contrôler la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui pourrait expliquer l'utilisation beaucoup plus fréquente des aminoglycosides chez les individus avec une MPOC ou de l'asthme<sup>26</sup>. De façon similaire, l'azithromycine semblait avoir remplacé une partie de l'utilisation de clarithromycine chez les patients avec une MPOC ou de l'asthme puisque l'azithromycine est moins sujette aux interactions médicamenteuses, que les durées de traitement sont souvent plus courtes et que des études récentes suggèrent que l'azithromycine peut aider à contrôler les exacerbations de MPOC<sup>26</sup>.

#### Limites à l'interprétation

L'exactitude des valeurs saisies peut être remise en cause. La dernière validation publiée des données des services pharmaceutiques du RPAM remonte à 1995, sur des données de 1990<sup>27</sup>. Nos validations confirment des problèmes avec la durée de traitement, ce qui a mené au rejet de l'indicateur en DOT par 1 000 assurés-années.

L'étude des valeurs extrêmes des nombres d'ordonnances et de la quantité de médicament a permis de mieux comprendre ce qui constitue une valeur plausible et aucun problème de validité n'a été découvert pour ces deux variables. Il est impossible de savoir si les données du registre correspondent exactement à ce qui est servi. Toutefois, le RPAM contient les données saisies par les pharmaciens eux-mêmes, représentant le dernier recueil systématique d'informations avant la remise des médicaments aux patients et constituant, vraisemblablement, la meilleure source pour estimer ce qui est consommé par les patients.

Les données du SISMACQ ne représentaient pas parfaitement l'utilisation communautaire d'antibiotiques de l'ensemble des Québécois de 65 ans et plus. L'exclusion des individus sans aucun signe précurseur de maladie chronique n'a que peu d'impact puisque, dans les faits, 99 % des personnes âgées de 65 ans et plus, assurées par la RAMQ et le RPAM remplissent au moins un critère de sélection du SISMACQ<sup>7</sup>. L'exclusion des personnes ayant une assurance privée influence davantage la représentativité de nos données. Avec 82 % de toutes les personnes-années de 65 ans et plus, on peut cependant raisonnablement espérer que les grandes tendances reflètent celles de la population cible<sup>13-17</sup>. Dans le futur, il serait néanmoins judicieux de n'exclure les personnes transférées en CHSLD en cours d'année que pour la partie de l'année où elles sont effectivement en CHSLD. Il s'agit d'une limite de notre analyse relativement simple à corriger.

Enfin, il est surtout difficile de généraliser les résultats obtenus aux Québécois de moins de 65 ans. Dans nos résultats, déjà limités à un certain groupe d'âge, une augmentation de l'utilisation avec l'âge pouvait être observée. Les taux des 65 ans et plus ne peuvent donc pas être généralisés aux adultes plus jeunes, encore moins aux enfants. Il est également clair que les individus n'ayant aucune maladie chronique utilisaient moins d'antibiotiques que ceux qui ont au moins une maladie chronique. La prévalence de plusieurs maladies chroniques augmentant avec l'âge (MPOC, diabète et cancer, entre autres), on pourrait s'attendre à ce que l'utilisation d'antibiotiques soit plus basse chez les moins de 65 ans (Prévalence des principaux problèmes de santé chroniques, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, données disponibles à l'Infocentre de l'INSPQ, consulté le 13 mars 2017). Les

données canadiennes 2010-2016 vont d'ailleurs en ce sens : chez les 0 à 14 ans, les 15-59 ans et les 60 ans et plus, les taux d'utilisation des 5 antibiotiques les plus utilisés sont respectivement de 597, 546 et 856 ordonnances par 1 000 habitants<sup>21</sup>.

## Possibilité d'utiliser les données du SISMACQ à des fins de surveillance de l'utilisation communautaire des antibiotiques

### SISMACQ, fichier du RPAM et FIPA : sources d'information à exploiter

Le SISMACQ contient les variables de base nécessaires au calcul de deux des trois indicateurs initialement considérés pour suivre l'utilisation d'antibiotiques : les ordonnances par 1 000 assurés-années et les DDD par 1 000 assurés-années. Les deux indicateurs peuvent être calculés par antibiotique ou par classe d'antibiotiques, et stratifiés selon différentes variables de personne (maladies chroniques et âge), temps (année et mois) et lieu (région sociosanitaire). Les DDD par 1 000 assurés-années, en particulier, permettent de nombreuses comparaisons externes, qui suggèrent une bonne validité des données.

L'utilisation de données médico-administratives jumelées est relativement simple et permet une surveillance de base à moindre coût de façon continue et systématique. L'exclusion des individus admis en CHSLD en cours d'année (malgré leur utilisation potentiellement plus élevée des antibiotiques) peut être aisément corrigée dans la suite des travaux. Il faut cependant garder en tête le délai de plusieurs mois entre la fin d'une année et le moment où les données deviennent disponibles.

Il est à noter que les variables de base se retrouvent directement dans le FIPA et le fichier du RPAM ; une surveillance quantitative de base peut donc être effectuée directement à partir de ces deux fichiers. La surveillance quantitative, à elle seule, permet de mesurer les variations temporelles et spatiales, de générer des hypothèses à vérifier et, éventuellement, d'évaluer l'impact d'interventions. Toutefois, œuvrer dans le cadre du SISMACQ permet d'accéder à des informations supplémentaires qui aident à enrichir le portrait initial, soit les informations sur les maladies chroniques, mais aussi toutes les données MED-ÉCHO et des services médicaux de la RAMQ, offrant ainsi la possibilité d'imputer les indications thérapeutiques. Le suivi longitudinal des patients dans le SISMACQ offre également la possibilité de développer des indicateurs pertinents sur les utilisations récurrentes d'antibiotiques.

Certaines variables potentiellement pertinentes ne sont pas disponibles dans le SISMACQ. La spécialité du prescripteur et les coûts rattachés aux ordonnances sont disponibles dans les données du RPAM à la RAMQ, mais ces informations ne sont pas transférées au SISMACQ ; elles le seront dans les prochains mois. Par ailleurs, le SISMACQ ne surveille pas certaines maladies chroniques pouvant influencer l'utilisation d'antibiotiques, comme l'insuffisance rénale ou des maladies menant à une immunosuppression.

Ce feuillet d'information propose une base pour l'élaboration d'un plan d'analyse. Les options de stratification et de présentation des résultats sont très nombreuses, soulignant l'importance d'élaborer un plan synthétique et de procéder à des analyses supplémentaires au besoin. Il sera important de travailler de concert avec les experts du Comité d'experts scientifiques sur la résistance aux antibiotiques (CERA) ainsi que les collaborateurs académiques et cliniques de l'INSPQ afin de bien définir les besoins et d'identifier les situations nécessitant des analyses supplémentaires, tant pour compléter la surveillance de l'antibiorésistance que pour mieux comprendre l'utilisation communautaire des antibiotiques au Québec (situations émergentes, évaluation d'interventions, etc.).

### Limite des données du RPAM

L'antibiogouvernance comprend un volet de surveillance qualitative, soit celle de l'usage approprié des antibiotiques. Dans les données du RPAM, l'indication thérapeutique n'est exigée que pour les médicaments d'exception. Il n'est donc généralement pas possible de déterminer si une ordonnance est appropriée ou non. La suite des travaux évaluera la possibilité d'utiliser l'information contenue dans les autres bases de données du SISMACQ pour imputer une indication thérapeutique. Cela représente cependant un travail considérable de développement et de validation et ne règlera pas le problème de la validité incertaine de la durée de traitement.

## Conclusion

Ce projet démontre très clairement la possibilité d'utiliser les bases de données médico-administratives déjà existantes afin de développer une surveillance de l'utilisation communautaire d'antibiotiques selon les standards internationaux. Les données du RPAM jumelées à celles du FIPA contiennent l'information nécessaire pour une surveillance de base et le SISMACQ enrichit ces données en démontrant le rôle important des MPOC et de l'asthme sur l'utilisation d'antibiotiques. Ce feuillet d'information présente une ébauche de plan d'analyse qui pourra être bonifiée lors de discussions avec le CERA et les collaborateurs académiques et cliniques de l'INSPQ. Des ajustements peuvent déjà être apportés afin d'éliminer certaines contraintes et des études supplémentaires permettront de compléter l'information manquante afin de faciliter l'interprétation d'éventuels résultats de surveillance.

Le SISMACQ a désormais accès aux données sur les ordonnances d'antibiotiques chez tous les individus assurés par le RPAM, incluant les personnes avec et sans maladie chronique et celles âgées de moins de 65 ans, ce qui permettrait de dresser un portrait plus représentatif de l'utilisation communautaire d'antibiotiques dans l'ensemble de la population québécoise. Quelques variables (coûts, spécialité du prescripteur) seront ajoutées au SISMACQ au cours des prochains mois et feront l'objet d'explorations. De plus, des travaux sont en cours afin que le SISMACQ devienne une source de données en surveillance, de manière globale plutôt que seulement en surveillance des maladies chroniques, comme elle l'est actuellement.

Les données du SISMACQ seront bientôt analysées parallèlement à celles de quelques compagnies d'assurance privée afin de comparer les populations couvertes et leur utilisation d'antibiotiques. Cette étape permettrait d'évaluer la représentativité des données du RPAM et de déterminer, si possible, une pondération à appliquer aux taux afin de mieux représenter la population québécoise. Un accès aux données pharmaceutiques du Dossier Santé Québec pourrait éventuellement corriger cette limite.

Enfin, dans le cadre de ce projet, aucune surveillance de l'usage approprié des antibiotiques n'a pu être réalisée étant donné l'information très limitée sur les indications thérapeutiques à la base des ordonnances.

Dans le cadre du SISMACQ et en collaboration avec des experts en antibiogouvernance, il sera possible de travailler au développement d'algorithmes pour imputer une indication thérapeutique à partir des fichiers MED-ÉCHO et des services médicaux de la RAMQ.

## Références

1. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance Progress Report - Recommendations for future collaboration between the US and EU; 2014. Disponible : [http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/TATFAR-Progress\\_report\\_2014.pdf](http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/TATFAR-Progress_report_2014.pdf)
2. Institut national de santé publique du Québec, Comité d'experts sur la résistance aux antibiotiques, Bourgault A-M, Domingo M-C, Fortin A, Malouin F, et collab. Surveillance intégrée de la résistance aux antibiotiques : cadre de référence. 2015. Disponible : <http://site.ebrary.com/lib/rdcollege/Doc?id=11009628>
3. The White House. National Strategy For Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Washington : The White House; 2014. Disponible : [https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/carb\\_national\\_strategy.pdf](https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/carb_national_strategy.pdf)
4. Conseil du médicament. Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier. Québec : Conseil du médicament ; 2008. Disponible : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/1565777>
5. MSSS. Mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé ; 2011. Disponible : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26nge.st.nsf/d1ff67a9711c03238525656b00166b21/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c?OpenDocument>
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Plan national de surveillance. 2017.
7. Blais C, Jean S, Sirois C, Rochette L, Plante C, Larocque I, et collab. Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach. Chronic Dis Inj Can. nov 2014;34(4):226-35.

8. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying patients with physician-diagnosed asthma in health administrative databases. *Can Respir J* 2009;16(6):183-188.
9. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying individuals with physician diagnosed COPD in health administrative databases. *COPD*. 2009 Oct;6 (5):388-94.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017; 2017. Disponible : [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Norwegian Institute of Public Health. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 4 th éd. Oslo : WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011. 286 p. p.
12. Gouvernement du Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne ; 2017. Disponible : <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>
13. Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Québec : Institut de la statistique du Québec ; 2010.
14. Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Québec : Institut de la statistique du Québec ; 2011.
15. Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Québec : Institut de la statistique du Québec ; 2012.
16. Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Québec : Institut de la statistique du Québec ; 2013.
17. Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec. Québec : Institut de la statistique du Québec ; 2014.
18. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients : a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother*. juin 2014;69 (6):1447-56.
19. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson TR, Aberg H, et collab. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*. avr 1998;54(2):113-8.
20. Teichert M, van der Aalst A, de Wit H, Stroo M, De Smet PAGM. How useful are prescribing indicators based on the DU90% method to distinguish the quality of prescribing between pharmacotherapy audit meetings with different levels of functioning? *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2007;63(12):1171-7.
21. Agence de la santé publique du Canada. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System – 2017 Report. Gouvernement du Canada ; 2017.
22. Gaardbo Kuhn K, Hammerum AM, Jensen US. The association between demographic factors and increased antibiotic consumption in Denmark 2001 to 2010. *Scand J Infect Dis*. août 2014;46 (8):599-604.
23. Dziurda DR, Polak S, Skowron A, Kuschill-Dziurda J, Brandys J. Antibacterial drug prescription for outpatients: age, seasonal and pulmonary disease dependency. *Acta Pol Pharm*. juin 2008;65(3):391-7.
24. ECDC. Antimicrobial consumption rates by country. Disponible : <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx>
25. Franchi C, Sequi M, Bonati M, Nobili A, Pasina L, Bortolotti A, et collab. Differences in outpatient antibiotic prescription in Italy's Lombardy region. *Infection*. août 2011;39(4):299-308.
26. Santos S, Marín A, Serra-Batlles J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et collab. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. mars 2016;515.
27. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol*. août 1995;48(8):999-1009.

# Utilisation communautaire d'antibiotiques - Projet de démonstration à partir des données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

## AUTEURS

Élise Fortin  
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Caroline Sirois  
Marc Simard  
Sonia Jean  
Bureau d'information et d'études en santé des populations

Alejandra Irace-Cima  
Marc Dionne  
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Valérie Émond  
Bureau d'information et d'études en santé des populations

## REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier la Régie de l'assurance maladie du Québec, Direction de l'évolution et de l'expertise pharmaceutique, pour sa collaboration.

## MISE EN PAGE

Sylvie Muller  
Nabila Haddouche  
Bureau d'information et d'études en santé des populations

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 1<sup>er</sup> trimestre 2019  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-83470-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2019)

N° de publication : 2511