

---

# **L'utilisation au Canada d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation : les conséquences pour la résistance et la santé humaine**

Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine

*Préparé pour la :*

Direction des médicaments vétérinaires, Santé Canada

Juin 2002

**University of Guelph**  
COLLÈGE DE MÉDECINE VÉTÉRINAIRE DE L'ONTARIO  
Département de médecine des populations

Le 28 juin 2002

Diane Kirkpatrick  
Directrice générale  
Direction des médicaments vétérinaires  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada

Madame Kirkpatrick,

Le Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine a terminé la tâche qui lui avait été assignée et il est heureux de soumettre son rapport. Le Comité encourage Santé Canada à rendre le rapport public dès que possible.

Comme le précise son mandat, le Comité s'est concentré sur la remise de renseignements pertinents pour réduire les conséquences potentielles pour la résistance, la santé humaine et la sécurité associées à l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux. Cela inclut l'identification et l'établissement des priorités aux questions relatives à l'utilisation d'antimicrobiens et au rôle qu'ils jouent en ce qui a trait à la résistance. Le Comité a établi qu'il faudrait prendre les mesures nécessaires pour mieux protéger la santé et l'intérêt des Canadiennes et des Canadiens. En conséquence, il a formulé 38 recommandations concernant Santé Canada ou, dans certains cas (surtout les recommandations 20 à 24), les partenaires de Santé Canada au sein des gouvernements provinciaux, des organisations vétérinaires professionnelles ou de l'industrie.

Les membres du Comité représentaient un large éventail de compétences et d'intervenants. Le rapport offre une opinion consensuelle qui ne représente pas toujours la position de chaque affiliation des membres.

Le Comité est reconnaissant à Santé Canada d'avoir fourni un soutien financier, logistique et un service de secrétariat à ses réunions et à la préparation des rapports. Un certain nombre de scientifiques de Santé Canada et de l'ACIA ont apporté une aide compétente au secrétariat, en particulier les D<sup>s</sup> Lateef Adewoye, Rebecca Irwin et William Yan. Nous remercions les D<sup>s</sup> Paula Fedorka-Cray et Stephen Sundlof, des États-Unis, et le D<sup>f</sup> John Turnidge, d'Australie, pour leurs présentations et discussions avec le Comité. Nous sommes reconnaissants à la D<sup>f</sup> Jane Sadler Richards pour les services de rédaction. Des remerciements spéciaux vont aux D<sup>s</sup> André Broes, Robert Higgins, Serge Larivière, Serge Messier pour leur collaboration au chapitre 7, ainsi qu'à la D<sup>f</sup> Jane Gates, pour la révision de l'ébauche finale et pour ses nombreuses et utiles suggestions.

Au nom du Comité, je vous remercie de nous avoir donné la possibilité de traiter de cette partie du problème complexe de la résistance aux antimicrobiens au Canada.

Veillez agréer, Madame Kirkpatrick, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Scott McEwen, D.M.V., D.V.Sc. médecin agréé ACVP  
Professeur et président du Comité

GUELPH - ONTARIO - CANADA - N1G 2W1 - (519) 824-4120 – TÉLÉC. (519) 763-8621

# Table des matières, figures et tableaux

## Table des matières

Résumé .....	viii
Liste des recommandations.....	xxv
Chapitre 1. Introduction .....	1
Chapitre 2. Effets indésirables sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation .....	8
Chapitre 3. Contrôle de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine.....	267
Chapitre 4. Réglementation et distribution des médicaments antimicrobiens en vue de leur utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation.....	356
Chapitre 5. Utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation .....	623
Chapitre 6. Gestion des risques liés à la résistance aux antimicrobiens .....	801
Chapitre 7. Conséquences de la résistance aux antimicrobiens pour la santé des animaux .....	112
Chapitre 8. Stratégies pour assurer une utilisation prudente des médicaments antimicrobiens .....	128
Chapitre 9. Programmes de salubrité des aliments utilisés dans le secteur de la production d'animaux destinés à l'alimentation.....	139
Chapitre 10. Surveillance des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation .....	163
Chapitre 11. Surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.....	164
Chapitre 12. Solutions de rechange aux médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et besoins en recherche et en formation.....	174
Annexe 1 : Modalités de fonctionnement .....	184
Annexe 2 : Les membres du Comité consultatif et du secrétariat .....	184
Annexe 3 : Tableaux complémentaires pour le chapitre 5.....	184
Annexe 4 : Présentations faites au Comité.....	184
Annexe 5 : Liste des abréviations.....	184

## Figures

Figure 2.1. Épidémiologie de la résistance aux antimicrobiens.....	14
Figure 2.2. Effet direct : résistance adventive survenant chez un agent zoopathogène entérique à la ferme, avec un transfert aux humains par les aliments ou l'eau, par exemple, <i>Campylobacter jejuni</i> résistant aux fluoroquinolones chez des poulets à griller.....	17
Figure 2.3. Effet direct : un agent zoopathogène entérique résistant introduit sur une ferme et sélectionné par l'usage d'antimicrobiens, avec un transfert aux humains par les aliments, l'eau ou le contact avec des animaux, p. ex., <i>Salmonella</i> Typhimurium multirésistante aux médicaments (MRM) chez les bovins! .....	189
Figure 2.4. Effet indirect : bactéries commensales résistantes sélectionnées par l'utilisation d'antimicrobiens, avec un transfert du gène de résistance à un agent pathogène humain, par exemple, des entérocoques du porc résistant à la vancomycine .....	21
Figure 3.1. La prévalence de la résistance des pneumocoques à la pénicilline au Canada et son association à l'utilisation de la pénicilline (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries et de IMS HEALTH, Canada).....	27
Figure 3.2. Fréquence au Canada d' <i>Haemophilus influenzae</i> et de <i>Moraxella catarrhalis</i> positifs à la $\beta$ -lactamase. Les colonnes sombres représentent <i>H. influenzae</i> et les colonnes claires représentent <i>M. catarrhalis</i> (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries).....	28
Figure 3.3. La prévalence de la résistance à la fluoroquinolone de <i>Streptococcus pneumoniae</i> au Canada et son association avec l'utilisation de la fluoroquinolone chez les humains (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries).....	32
Figure 4.1. Comment les antimicrobiens atteignent les animaux destinés à l'alimentation au Canada.....	4041
Figure 5.1. Au Danemark, tendance de l'utilisation d'antimicrobiens pour la stimulation de la croissance et la thérapie chez des animaux destinés à l'alimentation et utilisation pour la thérapie chez les humains .....	76
Figure 6.1. Cadre décisionnel (15) .....	91
Figure 10.1. Surveillance des modes d'utilisation des médicaments antimicrobiens 16359	
Figure 12.1. L'effet des vaccins multivalents d' <i>Aeromonas salmonicida</i> ou vibron sur l'utilisation d'antimicrobiens dans l'industrie de la pisciculture de saumon de la Norvège (source : Direction des pêches de la Norvège). .....	1745

## Tableaux

Tableau 1.1. Récents rapports d'experts sur la résistance aux antimicrobiens chez les humains et les animaux .....	03
Tableau 2.1. Exemples sélectionnés de mécanismes de la résistance bactérienne et de la mobilité des gènes de résistance pour différentes catégories de médicaments antimicrobiens .....	12
Tableau 4.1. Législation provinciale concernant les antimicrobiens vétérinaires .....	41
Tableau 4.2. Voies d'entrée des antimicrobiens dans les systèmes d'élevage des animaux destinés à l'alimentation .....	53
Tableau 4.4. Avantages et inconvénients du système uniquement sur ordonnance.....	54
Tableau 4.5. Avantages et inconvénients de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'antimicrobiens .....	57
Tableau 5.1. Types d'utilisations d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation .....	63
Tableau 5.2. Antimicrobiens homologués aux fins d'utilisation chez les animaux et chez les humains au Canada.....	64
Tableau 5.3. Antimicrobiens utilisés dans les aliments au Canada.....	72
Tableau 5.4. Pourcentage de l'amélioration du rendement des porcs alimentés avec des antimicrobiens entre 1950- et 1985 .....	73
Tableau 5.5. Au Danemark, changement des taux de résistance dans certains organismes isolés provenant de poulets à griller et de porcs, à la suite du déclin de l'utilisation d'antimicrobiens.....	76
Tableau 6.1. Australian National Health and Medical Research Council Quality of Evidence Rating System et modification par le JETACAR pour examiner les preuves d'effets indésirables de l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation, sur la résistance des bactéries pathogènes de l'être humain.....	96
Tableau 6.2. Qualité de la cotation des preuves à l'aide de l'échelle des preuves de l'Australian National Health and Medical Research Council.....	99
Tableau 6.3. Évaluation du Comité de l'importance des preuves scientifiques sur les conséquences de la résistance sur la santé humaine pour des médicaments choisis.....	103
Tableau 6.4. Évaluation du Comité de la potentialité de propagation de la résistance (qualité des preuves = IV à l'aide de l'échelle d'ANHMRC) .....	104
Tableau 6.5. Estimation subjective des avantages des antimicrobiens pour la prise de décision sur la réglementation de la résistance aux antimicrobiens.....	105
Tableau 6.6. Sommaire des estimations des conséquences sur la santé humaine, de la potentialité de propagation et des avantages.....	106
Tableau 6.7. Le pour et le contre de l'inclusion de l'importance pour la santé des animaux comme critère d'évaluation des risques liés à la résistance provenant des stimulateurs de croissance.....	109
Tableau 7.1. Bactéries pathogènes reconnues chez les espèces d'animaux destinés à l'alimentation.....	114
Tableau 7.2. Principaux agents pathogènes des bovins et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada.....	119
Tableau 7.3. Principaux agents pathogènes du poisson et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada.....	120

Tableau 7.4. Principaux agents pathogènes de la volaille et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada (4).....	121
Tableau 7.5. Principaux agents pathogènes du porc et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada.....	122
Tableau 9.1. Résumé des statistiques 2000-2001 pour les groupes de producteurs spécialisés des animaux d'élevage (classés selon la production).....	146
Tableau 11.1. Changements dans le temps du profil de résistance aux antimicrobiens de <i>Escherichia coli</i> de l'intestin isolée des porcs en Ontario (pourcentage de la résistance) .....	167
Tableau 12.1. Exemples d'activités nationales et provinciales de différentes organisations pour traiter des besoins en recherche et en formation liés à la résistance aux antimicrobiens.....	1747
Tableau A.3.1. Allégations des stimulateurs de croissance dans le RNSM (8 <sup>e</sup> édition, 1998).....	1848
Tableau A.3.2. Sommaire du chlorhydrate de chlortétracycline, RNSM n° 34 .....	18491
Tableau A.3.3. Sommaire du chlorhydrate d'oxytétracycline, RNSM n° 35 .....	18492
Tableau A.3.4. Sommaire des chlortétracycline/sulfaméthazine/pénicilline-procaïne du RNSM 38 .....	184

---

---

# Résumé

La résistance aux effets des médicaments antimicrobiens est un sérieux problème au Canada et dans le monde entier. Ce problème, souvent appelé « résistance aux antimicrobiens » ou RAM, coûte des vies et de l'argent et menace notre capacité à traiter les infections chez les humains et chez les animaux. Notre réponse traditionnelle au développement de la résistance antimicrobienne a été d'utiliser des médicaments différents, souvent nouveaux, pour traiter la maladie. Cette approche n'est plus défendable, parce que l'on prévoit que la fourniture de nouveaux produits, efficaces, sans danger et abordables, diminuera à l'avenir.

Au Canada, la collectivité médicale reconnaît que les plus sérieux problèmes de résistance chez les gens sont attribuables à une surutilisation dans la médecine humaine. Néanmoins, de grandes quantités de médicaments antimicrobiens sont utilisés dans l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation, dont beaucoup sont les mêmes que les médicaments utilisés chez les humains ou en sont de proches parents. Bien que les antimicrobiens offrent de nombreux avantages dans la production moderne du bétail, plusieurs se demandent quels sont les effets, s'il y en a, de cette utilisation sur la santé humaine et ce qu'il faudrait faire à ce sujet, le cas échéant.

En 1999, Santé Canada a créé le groupe responsable du présent rapport, le Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. Il avait pour rôle de donner des conseils et de l'aide à Santé Canada pour l'élaboration de possibilités d'action en relation avec l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux. Les membres du Comité proviennent du milieu universitaire, d'organismes de protection des animaux, de groupes d'intérêts des consommateurs, de l'industrie de l'alimentation animale, de la médecine humaine, de l'industrie pharmaceutique, de la santé publique et de la médecine vétérinaire. Le Comité était aidé par un secrétariat composé de scientifiques de Santé Canada et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA). Au cours de ses délibérations, le Comité a examiné et étudié la documentation scientifique pertinente et a consulté des experts de l'étranger.

Au fil du temps, la complexité et parfois la nature litigieuse des questions auxquelles était confronté le Comité sont devenues manifestes. Même s'il était au courant de l'existence des nombreux examens détaillés et des séries de recommandations disponibles dans le domaine public et bien que peu disposé « à réinventer la roue », le Comité a décidé qu'il était important de présenter la perspective canadienne dans ses recommandations, en incluant une discussion assez détaillée des preuves scientifiques des conséquences pour la santé humaine et animale, la réaction internationale à ce problème, les perspectives des intervenants concernant les avantages des antimicrobiens chez les animaux et les options de gestion des risques liés à la résistance. Dans un but de transparence et du fait de la nécessité d'une consultation étendue au sujet du problème de la résistance aux antimicrobiens, le Comité croit que Santé Canada devrait rendre ce rapport public et chercher à obtenir les commentaires des Canadiens.

En tant qu'organisme fédéral responsable en premier lieu de la santé des Canadiens, Santé Canada doit prendre des décisions difficiles à propos de la gestion des risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens. Le Comité est confiant que ses recommandations continueront d'être utiles au processus de prise de décision. Même si le mandat du Comité est de donner des conseils à Santé Canada, il croit que les organismes provinciaux et d'autres groupes au Canada devraient tenir compte des recommandations qui les concernent. Santé Canada est responsable de réglementer l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, la vente et l'étiquetage des médicaments à usage vétérinaire, mais les provinces sont responsables de la réglementation de la pratique de la médecine vétérinaire et plusieurs réglementent, en outre, la vente et la distribution des médicaments antimicrobiens. De plus, certaines responsabilités d'autoréglementation relèvent du secteur des animaux destinés à l'alimentation et de l'industrie pharmaceutique ainsi que des organisations vétérinaires médicales.

Ensemble, les délibérations ont conduit à la formulation des 38 recommandations. Elles sont mentionnées au complet à la fin de ce résumé et à la fin des chapitres du rapport s'y rattachant. Six d'entre elles, que le Comité a jugé comme les plus importantes, font l'objet d'une mention particulière dans ce résumé.

## **Effets indésirables sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation**

Le Comité a commencé par définir la nature du problème. Une bactérie peut acquérir une résistance aux antimicrobiens quand une mutation génétique se produit dans l'organisme ou lorsqu'elle acquiert des gènes de résistance existants d'un autre organisme. Les gènes qui encodent la résistance à de multiples médicaments sont souvent reliés et l'utilisation d'un médicament peut donc sélectionner la résistance à un médicament totalement non apparenté (cosélection). La résistance chez les bactéries des animaux peut avoir des effets indésirables sur la santé humaine, directement ou indirectement. Les effets directs sont le résultat de la résistance aux infections zoonotiques (les zoonoses sont des maladies transmises des animaux aux êtres humains). On observe des effets indirects lorsque des gènes de résistance aux bactéries des animaux sont transférés aux pathogènes humains.

La résistance aux bactéries est observée surtout lorsque des antibiotiques sont très utilisés et lorsque des bactéries peuvent facilement se transmettre d'une personne à une autre. On sait que plus longtemps un médicament antimicrobien est utilisé, plus il y a de chances que cette résistance apparaisse (par ex., la résistance aux anciens médicaments, y compris les sulfamides et les tétracyclines). C'est surtout pour cette raison que les microbiologistes remettent en question l'administration prolongée d'importants médicaments antimicrobiens dans les aliments pour le bétail. La pression de la sélection antimicrobienne est cumulative dans une population.

## Effets directs

Les animaux destinés à l'alimentation sont des réservoirs importants de nombreuses infections bactériennes des humains. Au Canada, les plus importantes incluent *Salmonella enterica* et *Campylobacter jejuni*. Des milliers de cas de ces infections surviennent annuellement et la plupart sont transmises par de l'eau ou des aliments contaminés, bien que le contact avec des animaux et la propagation de personne à personne en soient parfois les responsables. Plusieurs de ces infections, mais non toutes, sont résistantes aux antimicrobiens et de nombreuses preuves indiquent que la résistance aggrave la situation. Même si, souvent, les scientifiques ne connaissent pas l'origine précise de la résistance de ces bactéries, l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux est probablement le facteur contributif le plus important.

La résistance peut accroître directement de plusieurs façons le fardeau de la maladie humaine causée par ces bactéries pathogènes. Tout d'abord, il peut être plus difficile ou plus coûteux de traiter des infections zoonotiques résistantes que des infections sensibles. Ensuite, certains agents pathogènes résistants peuvent avoir une plus grande virulence ou pathogénicité pour les humains que les agents pathogènes sensibles, causant par là-même une maladie plus grave ou de plus longue durée. Enfin, la présence de la résistance aux antimicrobiens chez les agents zoopathogènes peut accroître le nombre de cas de maladie, parce qu'une thérapie antimicrobienne antérieure (p. ex., un traitement pour une autre raison, avant le début d'une salmonellose) peut augmenter le risque de maladie. Finalement, la résistance des bactéries peut augmenter la propagation de l'infection ou la durée de leur excrétion fécale dans les populations d'animaux qui reçoivent une thérapie antimicrobienne, en accroissant la disponibilité de ces organismes pathogènes pour l'infection des humains.

On s'est récemment penché sur la résistance à des médicaments d'importance cruciale pour la thérapie humaine, comme les fluoroquinolones. Des études réalisées en Europe et aux États-Unis montrent que l'emploi de ces médicaments chez les animaux peut induire la résistance (ou une sensibilité réduite) des bactéries pathogènes des humains, en particulier *Campylobacter jejuni* et *Salmonella enterica*. L'incidence des infections humaines de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones s'est accrue après l'homologation de ces médicaments aux fins d'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation. Certains agents pathogènes, par exemple *Salmonella* Typhimurium DT104, sont multirésistants aux antimicrobiens. La multirésistance aux antimicrobiens est un phénomène extrêmement complexe. Elle peut traduire des années de pressions sélectives antimicrobiennes provenant de nombreuses fermes différentes, d'espèces animales différentes (y compris les humains) et, peut-être même, de pays différents. Il en résulte qu'il est très difficile de retracer les origines de la résistance. La meilleure façon de prévenir ce type de développement de résistance complexe est de réduire la pression sélective, c.-à-d., réduire l'utilisation d'antimicrobiens dans tous les domaines, autant que faire se peut.

## Effets indirects

Même la résistance des bactéries des animaux sans danger pour les humains est importante pour la santé publique, parce que ces bactéries sont un réservoir de gènes de résistance qui peuvent être transférés des bactéries des animaux aux bactéries pathogènes des humains. Cela peut comprendre n'importe laquelle des centaines d'espèces de bactéries qui résident dans les intestins des animaux et des humains, mais *Escherichia coli* et *Enterococcus spp.* font particulièrement l'objet d'études. Le cas des entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) constitue un bon exemple de l'importance de la résistance de ces organismes. Les entérocoques font partie de la flore microbienne humaine et animale normale et sont des agents pathogènes opportunistes des humains, surtout dans les hôpitaux. Dans le nord de l'Europe et dans d'autres régions (mais ni au Canada, ni aux États-Unis), l'avoporcine, un antibiotique relié à la vancomycine, a été utilisée dans les aliments des animaux jusqu'en 1997. Les études de typage génétique ont démontré que des souches d'ERV provenant d'animaux, de viandes et d'humains étaient reliées et donnaient la preuve de la source animale des gènes de résistance.

## Contrôle de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine

La question la plus importante concernant les infections collectives des humains est celle de l'augmentation de la prévalence de la résistance aux antimicrobiens des pathogènes des maladies respiratoires, entériques et transmises sexuellement, dont la plupart ne prennent pas naissance chez les animaux. Un certain nombre de programmes et d'initiatives sont en cours au Canada pour prévenir et contrôler l'apparition et la propagation de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine, y compris des programmes de surveillance, d'éducation, de prévention des infections et de réduction de la consommation d'antibiotiques.

Au cours des cinq dernières années, il y a eu une diminution générale de l'utilisation des antibiotiques dans le milieu des consultations externes. Cette réduction peut être en partie attribuable à la formation des médecins concernant la menace de la résistance aux antimicrobiens et/ou à la sensibilisation accrue du public résultant de l'intérêt considérable et soutenu des médias envers cette question. Dans le contexte hospitalier, les principales améliorations incluent une compréhension de l'importance des méthodes de prévention des infections pour limiter la propagation des agents pathogènes résistants et l'adoption de telles méthodes, ainsi que des améliorations dans la reconnaissance et la signalisation de la résistance en laboratoire.

Les leçons tirées du secteur de la médecine humaine pourraient fort bien s'appliquer à celui de la médecine animale. Elles comprennent la reconnaissance des problèmes par la surveillance, la formation à propos des conséquences d'un emploi inapproprié, un meilleur contrôle de l'utilisation d'antimicrobiens, des lignes directrices pour de meilleures pratiques et l'amélioration des capacités des laboratoires privés et publics à reconnaître et à signaler l'apparition de problèmes de résistance aux médicaments.

## Réglementation et distribution des antimicrobiens en vue de leur utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation

En général, le Comité est préoccupé par le fait que Santé Canada ne dispose pas des plans nécessaires pour gérer les risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens transmise à partir des animaux destinés à l'alimentation.

De plus, Santé Canada manque de méthodes et de critères crédibles, valides scientifiquement, pour évaluer la sécurité des médicaments à usage vétérinaire en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens et à la santé humaine. Les organismes de réglementation canadiens ne sont pas aussi actifs et efficaces qu'ils devraient l'être pour traiter de ces déficiences.

### Réglementation

Santé Canada réglemente la vente des médicaments au Canada par l'entremise de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement ainsi que la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Pour ce qui est des médicaments à usage humain, la Direction des produits thérapeutiques (DPT) administre surtout ces lois. La Direction des médicaments vétérinaires (DMV), anciennement le Bureau des médicaments vétérinaires, administre principalement ces lois pour les médicaments à usage vétérinaire, dont les antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation. La DMV est responsable des questions de sécurité de l'alimentation humaine concernant les médicaments à usage vétérinaire.

Avant d'émettre une autorisation pour la commercialisation d'un médicament au Canada, Santé Canada évalue les renseignements fournis par les compagnies promotrices concernant la qualité du produit, la sécurité des animaux, la toxicologie, l'efficacité et la sécurité humaine. Actuellement, il n'existe ni méthodes, ni critères précis à la disposition de Santé Canada pour évaluer la sécurité pour la santé humaine des médicaments à usage vétérinaire en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens. Sans des méthodes rigoureuses sur le plan scientifique pour évaluer la sécurité, Santé Canada ne peut analyser objectivement l'ensemble des risques pour la santé associés à la résistance aux antimicrobiens et par le fait même, déterminer si l'usage actuel ou futur des antimicrobiens chez les animaux justifie des mesures de réglementation. Sans des méthodes et des critères rigoureux, il est impossible que le public informé (dont les promoteurs des médicaments) connaisse « les règles en usage ». Par ailleurs, il est important que Santé Canada approuve de manière opportune les nouveaux antimicrobiens qui peuvent être utilisés de façon légitime et sécuritaire chez les animaux. Il en va de l'intérêt public parce que le manque de médicaments sûrs et efficaces est un important facteur de motivation pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette, une méthode d'utilisation qui offre une garantie de sécurité inférieure.

Il serait faux de laisser croire qu'il s'agit là de questions simples à traiter. Il n'existe aucun accord international sur des normes de sécurité concernant les pathogènes résistants aux antimicrobiens dans les aliments ou dans l'environnement. Toutefois, on note des progrès sur le plan international et le Canada doit participer plus activement.

Le Comité pense qu'au Canada, la réglementation des antimicrobiens à usage vétérinaire est mal coordonnée. Santé Canada réglemente la vente des antimicrobiens, mais l'utilisation des médicaments est perçue comme étant du domaine de la médecine vétérinaire, qui relève de la responsabilité provinciale. Les vétérinaires doivent respecter des normes de conduite professionnelle lorsqu'ils servent le public et garder à jour leurs compétences concernant le diagnostic et le traitement des maladies à jour. Néanmoins, le Comité craint que d'importantes responsabilités (p. ex., l'application de la loi) puissent échapper aux compétences fédérales et provinciales. Pour le Comité, rien n'indique que ces groupes se sont rencontrés pour coordonner les questions de distribution et d'utilisation d'antimicrobiens.

## **Disponibilité et vente des antimicrobiens**

Au Canada, le système de distribution des antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation n'est pas idéal. Dans un système idéal, seulement les médicaments fabriqués selon la norme des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et dont les organismes de réglementation canadiens ont évalué et approuvé la sécurité et l'efficacité, seraient administrés aux animaux. Un vétérinaire qui ne serait pas en conflit d'intérêts pour ce qui est des ventes d'antimicrobiens prendrait les décisions de traitement. Les antimicrobiens ne seraient disponibles que sur ordonnance et les agriculteurs pourraient se les procurer facilement à de bons prix. Dans ce pays, il existe plusieurs différences entre une situation idéale et la réalité. Il faudrait remédier rapidement à certaines d'entre elles si l'on veut protéger la santé publique.

La réglementation fédérale répartit les antimicrobiens en deux groupes : ceux vendus uniquement sur ordonnance et ceux qui peuvent se vendre sans ordonnance (médicaments en vente libre). Les pharmaciens, les vétérinaires et les points de vente approuvés non spécialisés peuvent vendre des antimicrobiens. Les antimicrobiens en vente libre sont approuvés par Santé Canada et mentionnés dans le Recueil des notices sur les substances médicamenteuses (RNSM) du Canada. Seuls les médicaments et les combinaisons de médicaments mentionnés dans le RNSM peuvent être utilisés dans les aliments pour animaux, à moins d'être accompagnés de l'ordonnance d'un vétérinaire. Un médicament qui possède seulement une approbation thérapeutique ne peut servir de stimulateur de croissance, même avec l'ordonnance d'un vétérinaire.

Au Canada, chaque province a son propre organisme de réglementation et dispose du droit de réglementer plus strictement, mais pas avec plus d'indulgence, la vente de médicaments, une fois ceux-ci approuvés au niveau fédéral. Plusieurs provinces permettent aux vétérinaires d'acheter et de vendre des médicaments à usage vétérinaire s'ils ont une relation de client à vétérinaire. La plupart des provinces accordent aussi des permis pour des locaux de non-professionnels pour la vente d'antimicrobiens à usage vétérinaire. Ces locaux incluent ceux des provenderies ou des vendeurs d'aliments pour animaux et les points de vente au détail.

Le Québec a une réglementation plus stricte que les autres provinces. La vente de médicaments à usage vétérinaire est limitée aux pharmaciens et aux vétérinaires. Certains médicaments ne peuvent être vendus que sur ordonnance d'un vétérinaire, alors que d'autres peuvent être vendus dans le cabinet d'un vétérinaire. Il est

obligatoire de détenir un permis pour fabriquer, distribuer et vendre des prémélanges médicamenteux ou des aliments médicamenteux.

Le Canada est l'un des rares pays industrialisés qui permet la vente libre d'antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation. Au premier abord, le passage à un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance semblerait une étape logique vers un emploi plus responsable des antimicrobiens. D'un point de vue purement scientifique ou de santé publique, il est difficile de contester un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance. Toutefois, le Comité était très conscient que les choses ne sont pas aussi simples et qu'il y a des arguments socio-économiques (p. ex., les coûts et la commodité) contre un tel système.

La disponibilité en vente libre d'antimicrobiens peut contribuer aux risques rattachés à la résistance parce qu'il n'y a pas de surveillance professionnelle directe de l'emploi de ces produits. Sans l'intervention d'un vétérinaire, l'utilisation de médicaments en vente libre va clairement à l'encontre de plusieurs principes d'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens pour le traitement des maladies et la lutte contre celles-ci. Les traitements peuvent être mal administrés, pour la mauvaise maladie, à des doses insuffisantes ou pendant des périodes ou par des voies d'administration incorrectes. Une importante proportion de producteurs cherchent rarement à obtenir, si jamais ils le font, l'avis professionnel d'un vétérinaire à propos de traitements avec des antimicrobiens.

Le Comité connaissait les préoccupations liées à un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance, qui accroîtrait le coût des soins de santé des animaux. Dans une certaine mesure, les demandes pour la disponibilité uniquement sur ordonnance sont liées, dans l'esprit des producteurs, à l'intérêt de la profession de vétérinaire. Les producteurs s'inquiètent d'une concurrence insuffisante sur le marché, entraînant des coûts plus élevés des médicaments, et donc des coûts de production plus élevés. Le Québec a mis en place avec succès un réseau de vente au détail de produits pharmaceutiques pour le secteur des animaux destinés à l'alimentation, par l'entremise de vétérinaires praticiens au moyen du plafonnement des prix. Même si le Comité n'a pas étudié de manière approfondie le modèle de distribution du Québec, il pense qu'il est justifié d'examiner de près la politique des médicaments du Québec et son applicabilité dans le reste du pays.

Le Comité croit que le passage à un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance ne nécessite pas qu'un vétérinaire visite la ferme chaque fois qu'un animal a besoin d'un traitement. Cela serait très coûteux pour le producteur et difficile à réaliser pour de nombreuses fermes. Les ordonnances pourraient plutôt être fournies pour des conditions précises au cours d'une période limitée et avec des réévaluations régulières du besoin de traitement, faites par leur vétérinaire.

### **Recommandation**

Rendre disponibles uniquement sur ordonnance tous les antimicrobiens utilisés pour le traitement de maladies et la lutte contre celles-ci.

## **Vente d'antimicrobiens par les vétérinaires**

La plupart des vétérinaires qui soignent les animaux destinés à l'alimentation, mais pas tous, obtiennent une partie de leurs revenus de la vente de médicaments antimicrobiens. En tant que diagnosticien, celui qui prescrit le traitement et détenteur d'un stock de médicaments, les vétérinaires se trouvent en position de conflit d'intérêts pour ce qui est des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. Si les médicaments antimicrobiens actuellement en vente libre sont limités à la seule vente sur ordonnance, les vétérinaires se trouveront alors davantage en position de conflit d'intérêts. Le Comité convient qu'il est normal que les vétérinaires distribuent les antimicrobiens et croit qu'ils devraient être rémunérés comme il se doit pour leurs services. Le Comité est aussi d'avis que la distribution d'antimicrobiens ne devrait pas inciter les vétérinaires à administrer des antimicrobiens ou à en recommander d'autres spécifiquement. Il faudrait étudier des mécanismes de prescription et d'établissement des prix, comme ceux qui sont utilisés au Québec, comme modèle national éventuel.

## **Usage non-conforme à l'étiquetage**

En général, la législation fédérale vise à protéger la santé des Canadiens et la législation provinciale, à assurer la prestation de services de santé et à accorder des permis d'exercer aux praticiens. En conséquence, Santé Canada ne réglemente pas la médecine vétérinaire, qui est de compétence provinciale; de ce fait, la réglementation fédérale n'empêche pas les vétérinaires de faire preuve de discrétion lorsqu'ils prescrivent des médicaments. Dans certains cas, les vétérinaires utilisent cette discrétion pour prescrire un médicament antimicrobien dont l'utilisation n'est pas mentionnée sur l'étiquette du produit (souvent appelée « utilisation non indiquée sur l'étiquette »). Généralement, ces traitements sont prescrits en l'absence de médicaments ou de dosages approuvés efficaces pour une espèce ou des conditions données et à cause de la disponibilité limitée des médicaments approuvés pour des espèces mineures (p. ex., poissons, chèvres, lamas, moutons).

Les vétérinaires ont parfois des raisons légitimes de prescrire une utilisation non indiquée sur l'étiquette, mais cette pratique soulève des inquiétudes. La formation actuelle des professionnels met l'accent sur la nécessité, en prescrivant une utilisation non indiquée sur l'étiquette, de s'assurer que des résidus interdits ne se trouvent pas dans les aliments provenant des animaux traités. Toutefois, on porte peu d'attention aux risques possibles de résistance provenant de cette utilisation. Parmi ces risques, on note l'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'antimicrobiens qui sont très importants dans la médecine humaine, mais qui ne sont pas approuvés pour les animaux destinés à l'alimentation.

Le Comité est préoccupé par l'absence au Canada d'une politique claire et globale sur l'utilisation non indiquée sur l'étiquette. Le Comité croit que Santé Canada devrait utiliser l'autorité qui lui est conférée pour définir les limites acceptables de cette pratique, pour ce qui est de l'effet sur la résistance aux antimicrobiens. Une approche sensible consiste à limiter autant que possible l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, surtout pour les médicaments considérés comme essentiels pour la thérapie des humains et des animaux. Le cas échéant, les organismes de

réglementation devraient interdire l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de certains médicaments.

### **Recommandation**

Élaborer une politique sur l'utilisation non-conforme à l'étiquetage, qui assure que cette pratique ne met pas en danger la santé humaine. Cette politique devrait inclure la capacité d'interdire l'utilisation non-conforme à l'étiquetage de certains médicaments d'importance critique pour la santé humaine.

### **Importation directe et utilisation des ingrédients actifs**

Le Comité a été informé que certains agriculteurs importent légalement de revendeurs étrangers (parfois par l'entremise d'Internet) des antimicrobiens pour les utiliser chez leurs animaux. En vertu de la législation actuelle, il est possible d'importer des médicaments antimicrobiens pour le traitement des animaux s'ils ne sont pas revendus, si le médicament n'est pas mentionné comme étant uniquement sur ordonnance et s'il porte clairement la mention « pour utilisation vétérinaire seulement ».

Le Comité a également été informé qu'au Canada, certains ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) sont illégalement offerts en vente et administrés comme médicaments directement à des animaux destinés à l'alimentation. Les IPA sont définis comme des substances pharmaceutiques actives en vrac, qui servent à la formulation des médicaments sous la forme posologique. Il y a peu de restrictions ou de contrôle en place concernant l'importation et la vente d'IPA au Canada.

Le Comité est très préoccupé par les échappatoires existants dans la législation canadienne, permettant l'importation et l'utilisation d'antimicrobiens chez des animaux destinés à l'alimentation, et ce, en vertu des dispositions « d'usage personnel » ou de l'utilisation directe d'IPA, car cela contourne le processus d'approbation préalable à la commercialisation et soulève des questions au sujet de la capacité de Santé Canada à mettre en application sa législation. Il ne peut donc y avoir de garantie que les produits utilisés dans ces circonstances soient sans danger. Leur usage continu sape la crédibilité des stratégies nationales et internationales de contrôle de la résistance aux antimicrobiens et agit au Canada comme agent de dissuasion à la vente d'antimicrobiens par des moyens légitimes.

### **Recommandations**

Évaluer, enregistrer et attribuer un DIN à tous les antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés. Cela inclut les antimicrobiens importés en vrac (IPA), qui ne devraient être admis au Canada qu'en vertu d'un permis. Cette recommandation vise à arrêter l'utilisation directe des IPA chez les animaux destinés à l'alimentation.

Arrêter l'importation, la vente et l'utilisation d'antimicrobiens que Santé Canada n'a pas évalués et homologués. Cette recommandation vise à éliminer les échappatoires de « l'usage personnel ».

## Utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

Les antimicrobiens sont utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation dans un but thérapeutique, pour traiter les maladies, prévenir et maîtriser les infections, pour stimuler la croissance et favoriser l'efficacité de la production. Les traitements thérapeutiques peuvent être administrés à des animaux particuliers; cependant, il est souvent plus pratique et efficace de traiter des groupes entiers par de l'eau ou des aliments médicamenteux. Les traitements prophylactiques sont généralement utilisés pendant les périodes à haut risque de maladie (c.-à-d., après le sevrage ou un transport). De façon beaucoup plus controversée, on peut aussi administrer des antimicrobiens à des animaux destinés à l'alimentation (sauf aux poissons d'élevage) en vue de stimuler la croissance et d'améliorer le rendement.

Les avantages des antimicrobiens apparaissent plus clairement dans le traitement des animaux malades en raison d'une infection bactérienne. Dans le cas des stimulateurs de croissance, des rapports dans la documentation scientifique laissent entendre que dans des conditions expérimentales, on peut obtenir des améliorations de 1 à 15 % en gain de poids ou en indice de consommation; mais personne n'en connaît réellement les avantages. Il semble que les avantages soient maximaux lors de mauvaises conditions d'hygiène et de gestion, et même si les avantages peuvent être faibles par animal, l'effet net dans l'ensemble du secteur peut être important.

L'examen de l'éventail de médicaments homologués au Canada pour les animaux, de leurs indications d'utilisation et de leur rapprochement avec les médicaments utilisés pour les humains soulève plusieurs points liés aux risques de résistance chez les humains et les animaux. Positivement, en ce qui concerne la résistance, certains médicaments utilisés pour les animaux n'ont pas actuellement chez les humains d'équivalent dans leur catégorie de médicaments. Par ailleurs, certains médicaments importants pour les humains, comme les glycopeptides, n'ont pas d'équivalent dans leur catégorie de médicaments homologués pour une utilisation chez les animaux. Ensuite, certains médicaments employés avec les animaux ne sont pas utilisés en médecine humaine, même s'il y a des médicaments pour les humains dans la même catégorie. Finalement, certaines catégories importantes pour les humains comptent peu de médicaments homologués apparentés pour une utilisation chez les animaux.

Cependant, la résistance soulève de nombreuses préoccupations. Tout d'abord, la plupart des catégories de médicaments utilisés avec les animaux sont aussi utilisés chez les humains. Certains d'entre eux sont homologués pour servir dans l'alimentation pour stimuler la croissance ou à titre prophylactique. Ensuite, certains antimicrobiens utilisés chez les humains sont administrés couramment à un grand nombre d'animaux à des fins de traitement, à titre prophylactique ou comme stimulateur de croissance. Cette utilisation courante soulève une préoccupation concernant la résistance, à cause du nombre d'animaux concernés. En outre, les méthodes modernes de production imposent que même les traitements thérapeutiques de certains types d'animaux comportent nécessairement le traitement de groupes entiers d'animaux, par les aliments ou l'eau. Cela accroît effectivement l'exposition potentielle à la pression sélective de la résistance. Finalement, certains médicaments sont homologués pour deux ou plusieurs des catégories suivantes : stimulateurs de croissance-accroissement de l'efficacité de l'alimentation; lutte contre la

maladie-prophylaxie ou thérapie. Cela pourrait accroître la pression sélective de la résistance, compromettant finalement l'efficacité dans l'une ou l'autre catégorie.

## **Gestion des risques liés à la résistance aux antimicrobiens**

Santé Canada a pour mission de protéger la santé des Canadiens et cela devrait se refléter dans ses décisions stratégiques concernant la gestion des risques liés à la résistance. Ces décisions devraient toujours être fondées sur la science, ce qui englobe l'examen minutieux des renseignements scientifiques disponibles. Santé Canada devrait consulter et communiquer avec les Canadiens à propos des questions touchant les risques liés à la résistance, de son processus pour évaluer et étudier les options de gestion des risques et de la justification de ses décisions, ce qui serait compatible avec la politique de réglementation canadienne.

Avant de mettre en application de nouvelles mesures réglementaires, Santé Canada devrait examiner l'ampleur du problème de la résistance, les risques et les avantages rattachés à l'emploi des antimicrobiens au Canada, l'effet des interventions sur la société et la meilleure utilisation des ressources disponibles. Les restrictions concernant l'usage des antimicrobiens destinées à protéger la santé publique pourraient avoir des conséquences économiques néfastes, dont une moindre incitation pour les entreprises pharmaceutiques à concevoir de nouveaux médicaments pour les animaux, une efficacité réduite de l'élevage d'animaux et un accroissement des incidences des maladies infectieuses chez les animaux. D'autres considérations incluent les secteurs de la société qui bénéficient de l'emploi des antimicrobiens et ceux qui assument ces risques. Certaines personnes craignent également que les antimicrobiens puissent compromettre le bien-être des animaux en permettant un élevage intensif étroitement confiné, ou qu'ils puissent être utilisés pour compenser une piètre gestion.

Malheureusement, toutes les utilisations d'antimicrobiens entraînent des risques liés à la résistance et Santé Canada doit décider quels risques sont acceptables en regard des avantages obtenus. Santé Canada ne peut simplement cesser arbitrairement d'approuver l'utilisation de nouveaux antimicrobiens du simple fait qu'il y a des risques liés à la résistance. Des animaux continueront de tomber malades et auront besoin d'un traitement pour leur bien-être et l'investissement financier des producteurs. Le manque d'antimicrobiens approuvés efficaces est l'un des principaux motifs de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments. Le Comité est d'accord avec la conclusion du Joint Expert Technical Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR) de l'Australie, selon quoi les utilisations d'antimicrobiens chez les animaux devraient être réservées à des situations dont les avantages sont clairs et importants.

Le Comité croit que les avantages sont les plus clairs et les plus importants lorsque les antimicrobiens sont utilisés à des fins thérapeutiques, dans des conditions d'utilisation prudente et sur l'ordonnance d'un vétérinaire. Les avantages sont moins clairs et moins importants lorsque ces médicaments sont utilisés dans un but prophylactique (surtout lorsque cette utilisation se fait couramment) ou pour stimuler la croissance; ces avantages sont alors presque entièrement économiques.

En formulant ses recommandations dans ce rapport, le Comité s'est efforcé d'appliquer de bons principes d'analyse des risques. Toutefois, le Comité n'était pas prêt et capable d'effectuer des analyses approfondies des risques de toutes les utilisations des antimicrobiens chez les animaux. Cependant, il était prêt à utiliser ses compétences pour présenter le genre de renseignements nécessaires afin d'analyser qualitativement les risques de certains médicaments. Analyser convenablement les risques liés à la résistance est un défi de taille. Santé Canada devra donner un ordre de priorité à ses efforts dans ce domaine au fur et à mesure qu'il développe ses compétences. Le Comité pense qu'il faudrait accorder la priorité à l'évaluation des risques d'utilisation des nouveaux médicaments. Une réévaluation des allégations des médicaments existants devrait se concentrer sur ceux qui ont une importance considérable pour la santé humaine et ceux utilisés de façon à augmenter la sélection et la propagation de la résistance, surtout pour une utilisation à long terme et dans l'alimentation.

Le Comité a exprimé certaines préoccupations au sujet des stimulateurs de croissance. Plusieurs stimulateurs de croissance utilisés au Canada sont les mêmes médicaments que ceux utilisés chez les humains ou leur sont apparentés, ou ils peuvent servir de sélection pour la résistance à des médicaments utilisés chez les humains. Les stimulateurs de croissance représentent une part importante de l'exposition totale aux antimicrobiens. En outre, ils ne sont pas utilisés en vertu d'une ordonnance vétérinaire, ni pour traiter des infections chez des animaux. Certains membres pensaient que les stimulateurs de croissance favorisent des pratiques d'élevage des animaux qui ne sont pas saines et donc douteuses pour ce qui est du bien-être des animaux. D'autres encore se préoccupaient des effets économiques sur les producteurs et des conséquences des modifications de la politique sur les stimulateurs de croissance sur le commerce international. Le Comité a donc jugé approprié d'examiner les risques et les avantages rattachés à cette pratique et de faire une recommandation spéciale.

### **Recommandation**

Évaluer les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance ou pour l'indice de consommation, en utilisant des principes rigoureux d'analyse du risque, et procéder rapidement à une élimination des allégations concernant les antimicrobiens qui ne répondent pas aux critères suivants : une efficacité manifeste, une utilisation intermittente ou rare en médecine humaine, et/ou l'efficacité de d'autres antimicrobiens prescrits pour le traitement d'infections humaines n'est pas affectée par le biais du développement de souches résistantes.

## **Conséquences de la résistance aux antimicrobiens pour la santé des animaux**

Le Comité avait pour principal mandat d'examiner les conséquences de la résistance pour la santé humaine. Il a assumé la tâche supplémentaire d'examiner les conséquences pour la santé animale car cela fait partie du problème plus général de la résistance et parce que la santé humaine est affectée lorsque la résistance des agents pathogènes d'origine animale mène à l'utilisation d'antimicrobiens plus récents et importants pour les humains.

Il est clair que le développement de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries pathogènes des animaux et les agents zoonotiques soulève de plus en plus de préoccupations, surtout lorsqu'une multirésistance aux médicaments est présente. Cette résistance met en danger notre capacité de lutter contre certaines infections bactériennes chez les animaux.

Au Canada, la résistance a été étudiée chez certaines des plus importantes bactéries pathogènes des animaux. Les renseignements disponibles laissent entendre que la résistance est un problème chez certaines bactéries pathogènes des animaux domestiques, mais non pour toutes. Toutefois, le manque de systèmes coordonnés pour surveiller la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes des animaux au Canada rend difficile l'évaluation des profils de résistance aux antimicrobiens chez ces bactéries pathogènes, à une échelle régionale, provinciale ou nationale. Il devrait y avoir en place un réseau canadien de surveillance pour assurer la gestion et le partage des données des différents laboratoires et la diffusion rapide d'informations aux vétérinaires en cas d'apparition de bactéries multirésistantes aux médicaments.

## **Stratégies pour assurer une utilisation prudente des médicaments antimicrobiens**

Une utilisation prudente des antimicrobiens est essentielle pour préserver leur efficacité à long terme chez les animaux et les humains. Elle comporte un effet thérapeutique optimal et un contrôle de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux. L'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) a émis des principes généraux et spécifiques d'utilisation prudente. Ces principes sont fort rigoureux et, s'ils sont mis en pratique, devraient contribuer à réduire les risques de résistance. Cependant, selon le Comité, il existe d'importantes différences entre la situation idéale et la réalité actuelle de l'usage des antimicrobiens dans la pratique vétérinaire et les fermes canadiennes.

Les incitatifs actuels sont insuffisants et on observe de nombreux obstacles à la mise en application vigoureuse de ces principes d'utilisation prudente. Et encore plus important, les vétérinaires et les producteurs d'animaux destinés à l'alimentation ne sont pas assez conscientisés aux questions de la résistance dans leur domaine. Il est probable que, en raison des préoccupations accrues en médecine humaine au sujet de la résistance aux antimicrobiens, l'afflux de nouveaux antimicrobiens vétérinaires sur le marché canadien et la plupart des pays industrialisés n'entraînera pas un retour

comparable à celui de la fin du vingtième siècle. Le Comité pense que les milieux vétérinaire et agricole canadiens ne sont pas assez sensibles à cette question.

## **Programmes de salubrité des aliments utilisés dans l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation**

Pour conserver la confiance du public, de nombreux groupes nationaux de produits alimentaires font la promotion des programmes de salubrité ou d'assurance de la qualité des aliments à la ferme. Ces programmes sont conçus pour gérer la biosécurité, les maladies et les risques biologiques, chimiques et physiques pour la salubrité, qui peuvent survenir à la ferme. Bien que ne visant pas spécifiquement la résistance aux antimicrobiens, le but direct de tous les programmes est de promouvoir et de mettre en œuvre des pratiques d'utilisation prudente des antimicrobiens à la ferme. Cela devrait réduire la quantité d'antimicrobiens utilisés et, par le fait même, réduire la pression sélective qui favorise la résistance aux antimicrobiens. On compte actuellement 14 programmes rendus à diverses étapes de développement dans le secteur de la production des animaux destinés à l'alimentation. On y trouve des programmes pour les bovins à viande, les bovins laitiers, les porcs, les abeilles domestiques, les moutons, les cervidés (cerf et wapiti), les bisons, les poulets, les dindons, les écloseries, les œufs d'incubation, les œufs en coquille, les mollusques, les crustacés et le saumon.

## **Surveillance des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation**

Les données sur l'utilisation d'antimicrobiens accessibles au public sont rares au Canada et, à n'en pas douter, dans bien des pays du monde. Nous n'avons pas de mécanisme pour recueillir, analyser et communiquer les données sur la consommation d'antimicrobiens par les animaux destinés à l'alimentation. Nous ne connaissons pas les quantités des divers antimicrobiens utilisés avec les animaux et nous ne recueillons pas de données sur leur utilisation d'une façon qui contribuerait à améliorer notre compréhension de la résistance et de ses conséquences pour la santé humaine.

Santé Canada devrait surveiller l'utilisation d'antimicrobiens au Canada en vue d'aider à l'interprétation des données sur la résistance aux antimicrobiens provenant de sources humaines, animales, alimentaires et environnementales, afin d'évaluer l'efficacité des programmes d'utilisation prudente et pour s'en servir dans les analyses des risques concernant l'utilisation d'antimicrobiens dans la production des animaux destinés à l'alimentation et la protection de la santé humaine. Il faudrait respecter les accords de confidentialité et la législation, mais il faut éliminer les obstacles à la communication des données d'utilisation.

## Surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

Le manque relatif de données fiables sur la résistance a gêné l'évaluation des conséquences pour la santé humaine de l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Au Canada, comme dans bien des pays, ces données sont fragmentaires, souvent biaisées, centrées sur une plage étroite et variable de bactéries pathogènes, recueillies de manière non systématique et généralement non comparables entre les laboratoires et/ou les pays, parce que les méthodes employées pour tester la résistance n'ont pas été normalisées.

La surveillance de la résistance des agents pathogènes des animaux sélectionnés, en particulier ceux qui atteignent les gens par l'entremise de la chaîne alimentaire, s'est révélée utile dans d'autres pays pour évaluer la nécessité des interventions et appuyer l'élimination ou la proposition d'élimination de certains médicaments antimicrobiens employés avec les animaux destinés à l'alimentation. Les bactéries isolées d'animaux en santé sont plus représentatives de la population que celles provenant d'animaux traités. Les bactéries sélectionnées pour la surveillance sont des pathogènes d'origine alimentaire (*Campylobacter*, *Salmonella*); et des pathogènes commensaux, Gram négatif, entériques (*Escherichia coli*); et des bactéries commensales Gram positif (espèce *Enterococcus*).

Les méthodes utilisées dans un programme de surveillance doivent respecter les normes internationales. Elles doivent être compatibles avec celles utilisées par le NARMS aux États-Unis, ou identiques à celles-ci. Un programme de collecte active de bactéries dérivées des animaux, suivi de tests de la résistance aux antimicrobiens, est davantage valide qu'un système passif visant à déterminer la large plage de résistance chez des animaux cliniquement normaux et dans les produits alimentaires dérivés des animaux. L'élaboration de l'infrastructure d'un système de surveillance active signifierait que d'autres micro-organismes pourraient s'ajouter à l'occasion et que le système pourrait se perfectionner avec le temps. Il faudrait intégrer le système de surveillance aux activités en cours dans les secteurs de la santé humaine et de l'agroalimentaire.

### **Recommandation**

En consultation avec les provinces, d'autres organismes fédéraux et des groupes de l'industrie, concevoir et mettre en œuvre un système de surveillance national et continu de la résistance aux antimicrobiens provenant de l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation. La surveillance devrait inclure les bactéries indicatrices et pathogènes isolées des animaux, des aliments et des produits d'animaux importés.

## **Solutions de rechange aux médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et besoins en recherche et en formation**

Les demandes pour réduire l'usage d'antimicrobiens chez les animaux entraînent des incitatifs pour la recherche de solutions de rechange qui peuvent atteindre des buts identiques, c.-à-d., prévenir les maladies infectieuses ou lutter contre elles, stimuler la croissance et accroître l'indice de consommation. En outre, d'importants efforts de formation et de recherche sont nécessaires pour mettre en œuvre efficacement de nombreuses recommandations du présent rapport.

### **Solutions de rechange aux antimicrobiens**

De nombreuses approches peuvent éventuellement servir à promouvoir la santé et la rentabilité des animaux destinés à l'alimentation, sans avoir à utiliser des médicaments antimicrobiens, surtout pour la prophylaxie des maladies et la stimulation de la croissance. En général, elles incluent des pratiques de gestion qui réduisent la probabilité et les effets des maladies infectieuses (biosécurité), des probiotiques, des enzymes, des oligosaccharides, des minéraux, des herbes, l'acidification, des vaccins, de nouveaux peptides, de nouveaux anticorps, des potentialisateurs immunitaires, un élevage sélectif, une gestion et une stabulation améliorées. Bon nombre de ces solutions de rechange feront l'objet d'études d'efficacité et d'évaluation des risques pour la santé humaine, avant que l'on puisse les utiliser commercialement.

Actuellement, certaines de ces solutions de rechange ne sont pas perçues comme étant aussi économiques, commodées et efficaces pour les buts poursuivis que les antimicrobiens. Au Canada, il faut mener davantage d'études dans ces domaines pour compléter la recherche effectuée dans d'autres pays. Il faudrait que les producteurs et les vétérinaires canadiens analysent soigneusement les expériences de pays comme la Suède et le Danemark, qui ont obtenu des succès considérables dans l'élevage des animaux après le retrait du marché des médicaments antimicrobiens utilisés pour stimuler la croissance. Des recherches sont aussi nécessaires pour identifier la conception, la construction et le(s) système(s) d'élevage des logements d'animaux, qui réduisent au minimum la transmission des maladies, tout en maximisant la santé et le rendement du bétail, sans utiliser couramment de médicaments antimicrobiens en vue de la stimulation de la croissance et de la prophylaxie des maladies.

### **Formation**

Certains gouvernements, certains vétérinaires et certaines organisations de producteurs ont assumé des rôles de chef de file en améliorant les efforts visant à évaluer l'utilisation des médicaments antimicrobiens avec les animaux. Même si l'on pourrait considérer ces activités comme exploratoires, elles illustrent les conséquences de la critique de l'emploi des médicaments antimicrobiens par l'agriculture dans ce secteur. Elles montrent également que ces groupes sont ouverts au changement ou à la promotion du changement.

Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) a le mandat de faciliter la mise en application d'un Plan d'action intégré pour la population canadienne sur le contrôle de la résistance aux antimicrobiens. Le plan promeut des stratégies de lutte dans tous les secteurs, y compris l'usage d'antimicrobiens dans la production agricole. C'est un groupe pluridisciplinaire important, qui réunit et coordonne des activités nationales en vue de traiter de la question de la résistance aux antimicrobiens. Le CCRA a fourni des fonds pour des initiatives comme celle de l'Association canadienne des médecins vétérinaires, afin de renseigner ses membres sur l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens. L'ACMV a identifié la résistance aux antimicrobiens comme priorité nationale en 1999 et a mis sur pied un Comité canadien sur la résistance aux antimicrobiens qui promeut des lignes directrices sur l'utilisation prudente, entre autres activités.

## Conclusion

Le Comité croit que la résistance aux antimicrobiens est un problème important pour la santé des humains et des animaux. Le problème atteint les proportions d'une crise en médecine humaine, où des efforts sont faits pour freiner l'usage non nécessaire d'antimicrobiens chez les gens et pour lutter contre les infections dans les hôpitaux et dans la collectivité. Dans le cas des animaux, il y a résistance lorsque des antimicrobiens sont utilisés pour la thérapie, la prophylaxie des maladies ou la stimulation de la croissance. C'est un problème en médecine vétérinaire, parce que l'efficacité des antimicrobiens disponibles pour traiter des infections s'en trouve réduite et entraîne l'utilisation de médicaments beaucoup plus chers, importants pour la santé humaine. C'est aussi un problème important parce que les bactéries résistantes passent des animaux aux humains. Certaines de ces bactéries rendent les gens malades ou transfèrent leurs gènes résistants aux bactéries des humains. Même si l'ampleur des effets sur la santé publique est inconnue, on sait que la résistance est un sérieux problème dans les infections bactériennes des humains, qui proviennent des animaux.

Le Comité croit que ces problèmes justifient des changements dans la façon de réglementer, de distribuer et d'utiliser les antimicrobiens pour les animaux. Ces changements comprennent les suivants : tenir compte des risques liés à la résistance dans le cadre du processus d'examen réglementaire des antimicrobiens nouveaux et existants, adopter la disponibilité uniquement sur ordonnance, combler les lacunes de l'usage personnel et des IPA, élaborer une politique améliorée sur l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, mettre en place rapidement une réduction progressive des stimulateurs de croissance qui sélectionnent la résistance chez les humains et créer un système de surveillance de l'usage des antimicrobiens et de la résistance. Les recommandations sont données au complet à la fin de ce résumé et à chaque chapitre pertinent du rapport d'accompagnement.

---

---

# Liste des recommandations

## **Chapitre 3. Contrôle de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine**

1. Poursuivre le soutien d'approches intégrées pour traiter la question de la résistance aux antimicrobiens chez les humains et les animaux, par l'entremise de Santé Canada et d'organisations comme le CCRA.

## **Chapitre 4. Réglementation et distribution des médicaments antimicrobiens pour une utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation**

2. S'assurer que la réglementation des antimicrobiens (y compris l'homologation, la vente, la distribution, l'usage et la conformité aux règlements) tient compte des conséquences pour la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens.
3. Élaborer des méthodes et des critères pour l'évaluation des effets des médicaments à usage vétérinaire sur la santé humaine et animale, en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens, et ce, dès que possible.
4. Définir des niveaux minimaux de résistance pour la surveillance post-approbation et prévoir des mesures correctrices si les seuils sont dépassés, jusqu'à la modification de l'approbation ou la suspension de la commercialisation.
5. Lorsque cela est possible et que cela va dans l'intérêt des citoyens du Canada, s'efforcer d'harmoniser les approches et les normes de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire avec celles utilisées dans d'autres pays, particulièrement aux États-Unis.
6. Chercher régulièrement à obtenir des conseils éclairés et impartiaux sur la résistance aux antimicrobiens et des questions connexes. Cependant, Santé Canada doit conserver la responsabilité de la prise de décision concernant la réglementation.
7. Assurer une coordination adéquate des politiques fédérales et provinciales concernant l'usage des antimicrobiens et la gestion de la résistance ainsi qu'une stricte application de tous les règlements pertinents.
8. Évaluer, enregistrer et attribuer un DIN à tous les antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés. Cela inclut les antimicrobiens importés en vrac (IPA), qui ne devraient être admis au Canada qu'en vertu d'un permis. Cette recommandation vise à arrêter l'utilisation directe des IPA chez les animaux destinés à l'alimentation.

9. Arrêter l'importation, la vente et l'utilisation d'antimicrobiens que Santé Canada n'a pas évalués et homologués. Cette recommandation vise à éliminer les lacunes de « l'usage personnel ».
10. La prescription et l'établissement du prix des antimicrobiens ne devraient pas résulter en des incitatifs pour délivrer des antimicrobiens. Étudier l'approche du Québec comme modèle national éventuel.
11. Tenir dûment compte des allégations faites dans les annonces publicitaires pharmaceutiques et les pratiques de promotion qui peuvent concerner la résistance aux antimicrobiens pour s'assurer que les allégations ou les déclarations sont fondées.
12. Rendre disponibles uniquement sur ordonnance tous les antimicrobiens utilisés pour le traitement de maladies et la lutte contre celles-ci.
13. Élaborer une politique sur l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, qui assure que cette pratique ne met pas en danger la santé humaine. Cette politique devrait inclure la capacité d'interdire l'usage non-conforme à l'étiquetage de certains médicaments d'importance critique pour la santé humaine.

## **Chapitre 6. Gestion des risques liés à la résistance aux antimicrobiens**

14. Employer des méthodes rigoureuses d'analyse des risques afin de gérer les risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens.
15. Améliorer la transparence de l'évaluation des risques et de la gestion en rapport avec la résistance aux antimicrobiens. Expliquer ce que l'on connaît au sujet des risques, l'étendue et les limites des connaissances scientifiques, la façon dont l'incertitude est prise en ligne de compte et comment la santé humaine sera protégée.
16. Effectuer, d'après les risques encourus, des évaluations des effets éventuels sur la santé humaine de toutes les utilisations des médicaments antimicrobiens dans l'élevage des animaux destinés à l'alimentation, y compris les produits actuellement approuvés. Dans l'évaluation des produits actuellement approuvés, accorder la priorité à ceux considérés comme étant les plus importants pour la santé humaine (par ex., les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, les streptogramines et les macrolides). La caractérisation du risque devrait tenir compte de l'importance du médicament ou de membres de la même catégorie de médicaments pour la médecine humaine, de l'exposition éventuelle des humains à des bactéries résistantes aux antimicrobiens et à leurs gènes de résistance provenant des animaux destinés à l'alimentation, ainsi que d'autres facteurs scientifiques appropriés. Il faudrait limiter l'accès aux antimicrobiens jugés essentiels pour la médecine humaine et leur emploi chez les animaux destinés à l'alimentation devrait se justifier par des analyses de culture et des épreuves de sensibilité.
17. Évaluer les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance ou pour l'indice de consommation, en utilisant des principes rigoureux d'analyse du risque, et procéder rapidement à une élimination des allégations concernant les antimicrobiens qui ne répondent pas aux critères suivants : une efficacité manifeste, une utilisation intermittente ou rare en médecine humaine, et/ou l'efficacité de d'autres antimicrobiens prescrits pour le traitement d'infections humaines n'est pas affectée par le biais du développement de souches résistantes.

## **Chapitre 7. Conséquences de la résistance aux antimicrobiens pour la santé des animaux**

18. Élaborer un système coordonné et permanent de surveillance nationale de la résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes importantes qui affectent les animaux destinés à l'alimentation.
19. Assurer la diffusion appropriée des données sur la surveillance de la résistance des agents pathogènes des animaux destinés à l'alimentation auprès des parties concernées, par exemple, les vétérinaires praticiens et les gouvernements. Ces données devraient être disponibles dans un format qui appuie une utilisation prudente des antimicrobiens avec les animaux destinés à l'alimentation.

## **Chapitre 8. Stratégies pour assurer une utilisation prudente des médicaments antimicrobiens**

20. Les vétérinaires et les associations de médecins vétérinaires devraient mettre en application les principes d'utilisation prudente, élaborés par l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV), et examiner périodiquement les principes et leur mise en application.
21. Les Ordres professionnels de médecine vétérinaire et les associations de médecins vétérinaires devraient appuyer et promouvoir les principes d'utilisation prudente de l'ACMV.
22. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles que seraient utilisés en médecine vétérinaire des antimicrobiens ayant en médecine humaine des mécanismes d'action uniques ou de nouveaux profils de résistance.

## **Chapitre 9. Programmes de salubrité des aliments utilisés dans l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation**

23. Le secteur des animaux destinés à l'alimentation devrait élaborer des programmes de salubrité des aliments à la ferme (PSAF) qui traitent des questions de la résistance aux antimicrobiens, adhèrent aux principes d'utilisation prudente de l'ACMV et soient contrôlés. Les organismes gouvernementaux concernés devraient reconnaître (et idéalement approuver) les programmes qui traitent avec succès de ces questions.
24. Encourager le secteur des animaux destinés à l'alimentation à élaborer des PSAF qui sont contrôlés, à tenir un registre national des fermes participantes et à donner des renseignements précis sur l'utilisation d'antimicrobiens. Utiliser ces renseignements pour aider la surveillance à l'échelle nationale.
25. Encourager des mesures visant à réduire la transmission des infections zoonotiques des animaux aux humains par l'entremise du système de production et de transformation des aliments.

## **Chapitre 10. Surveillance des médicaments antimicrobiens utilisés avec les animaux destinés à l'alimentation**

26. Concevoir et mettre en œuvre un programme de surveillance nationale de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation qui fournit des données valides d'une manière opportune et transparente méthodologiquement. Concevoir le programme pour appuyer l'analyse des risques liés à la santé humaine et l'élaboration de politiques liées à l'utilisation d'antimicrobiens. Les données devraient être accessibles au public.
27. Fournir, par des moyens appropriés, (p. ex., site Web, rapport imprimé), un rapport annuel sur la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens avec les animaux.

## **Chapitre 11. Surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation**

28. En consultation avec les provinces, d'autres organismes fédéraux et des groupes de l'industrie, concevoir et mettre en œuvre un système de surveillance national et continu de la résistance aux antimicrobiens provenant de l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation. La surveillance devrait inclure les bactéries indicatrices et pathogènes isolées des animaux, des aliments et des produits d'animaux importés.
29. Recueillir, interpréter et publier les données sur la surveillance de la résistance, idéalement en partenariat avec d'autres groupes. Communiquer avec le secteur des animaux destinés à l'alimentation et l'industrie pharmaceutique et leur fournir un soutien à un projet pilote ou des études spéciales.
30. Concevoir un programme pour appuyer une analyse des risques pour la santé humaine et l'élaboration de politiques concernant l'utilisation d'antimicrobiens.
31. Il faudrait que les bactéries choisies pour une surveillance active et les méthodes de laboratoire utilisées dans le programme de surveillance soient comparables à celles du NARMS, de façon à ce que le Canada puisse participer à un système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens des bactéries originaires des animaux destinés à l'alimentation.
32. Intégrer le système de surveillance à la surveillance nationale de la résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes entériques des humains effectuée par Santé Canada.

## **Chapitre 12. Solutions de rechange aux médicaments antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation, besoins en recherche et en formation**

33. Assumer un rôle de chef de file en encourageant la recherche sur la résistance antimicrobienne en agriculture, portant en particulier sur des solutions de rechange à l'utilisation des médicaments antimicrobiens, comme les systèmes de gestion réduisant la dépendance à l'égard des antimicrobiens. Les gouvernements, les associations de producteurs, les fondations de recherche et les organismes nationaux

de financement devraient accorder une priorité élevée à l'appui de la recherche dans ces domaines.

34. Appuyer des projets de démonstration pour évaluer des programmes d'interventions multiples en vue de promouvoir l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens et réduire les taux d'infections.
35. Lors du processus d'évaluation réglementaire, accorder la priorité aux médicaments antimicrobiens et aux produits connexes, qui n'auront probablement pas pour résultat une résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes des humains, et aux produits qui réduiront l'emploi des médicaments antimicrobiens chez les animaux.
36. Encourager les partenaires (dont Agriculture et Agroalimentaire Canada, l'ACIA, les organisations de produits alimentaires et les autorités provinciales) à améliorer les stratégies de formation pour fournir aux vétérinaires et aux producteurs des renseignements au sujet des rôles et des avantages de l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens et des risques d'une mauvaise utilisation. Évaluer l'efficacité des programmes de formation à l'utilisation prudente en vue d'assurer leur amélioration continue.
37. Augmenter le financement du CCRA pour soutenir sa mission de promotion de stratégies destinées à prévenir la résistance aux antimicrobiens. Le CCRA devrait aussi offrir de la formation aux groupes de consommateurs sur les aspects concernant la santé humaine de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et aux efforts en cours pour réduire les effets indésirables.
38. Encourager les collègues de médecine vétérinaire et les associations de vétérinaires du Canada à voir à ce qu'une priorité élevée soit accordée à la médecine préventive, à l'utilisation prudente et à la résistance aux antimicrobiens dans les programmes de premier cycle, d'études supérieures et de formation continue en sciences vétérinaires.

# Introduction

La résistance aux effets des médicaments antimicrobiens est un sérieux problème au Canada et dans le monde entier. Ce problème, souvent appelé « résistance aux antimicrobiens » ou RAM, coûte des vies et de l'argent et menace notre capacité à traiter les infections chez les humains et chez les animaux. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime que 85 % de la mortalité humaine causée par une maladie infectieuse est attribuable à des maladies diarrhéiques, à la rougeole, au syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA), à la malaria et à la tuberculose (TB). La résistance aux antimicrobiens pour les médicaments de première ligne utilisés pour combattre nombre de ces organismes pathogènes, qui comprennent les bactéries, les virus et les parasites, entraîne de sérieux problèmes (1). Le problème de la résistance est le plus aigu dans le cas d'une infection bactérienne, et de ce fait, le présent rapport se concentre exclusivement sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries. Notre réponse traditionnelle au développement de la résistance antimicrobienne a été d'utiliser des médicaments différents, souvent nouveaux, pour traiter la maladie. Cette approche n'est plus défendable, parce que l'on prévoit que la fourniture de nouveaux produits, efficaces, sans danger et abordables, diminuera. Nous devons donc protéger les médicaments antimicrobiens disponibles actuellement afin de réduire au minimum les conséquences de la résistance pour notre santé et notre économie. Même si l'apparition de la résistance est pratiquement inévitable quand ces médicaments sont utilisés, des preuves montrent qu'il est possible de la ralentir par une utilisation prudente des antimicrobiens et une meilleure prévention des infections.

En fait, des groupes d'experts de par le monde ont récemment examiné la façon dont les médicaments antimicrobiens (souvent simplement mentionnés comme « antimicrobiens ») sont utilisés en médecine humaine, en vue de recommander des améliorations quant à leur utilisation (souvent mentionnée comme « utilisation prudente ») (tableau 1.1). L'utilisation prudente des antimicrobiens maximise l'effet thérapeutique tout en réduisant au minimum la résistance. En ce qui a trait aux infections cliniquement importantes chez les humains, la plupart des problèmes de résistance surviennent probablement de l'utilisation d'antimicrobiens chez les humains. On s'est posé de sérieuses questions au sujet de la mauvaise utilisation d'antimicrobiens pour le traitement d'infections virales chez les personnes, de l'utilisation sans ordonnance dans certains pays et de durées de traitement incomplètes (1, 2, 3, 4). Manifestement, il est possible d'apporter des améliorations à la façon d'utiliser les antimicrobiens dans la médecine humaine.

Toutefois, en examinant l'utilisation d'antimicrobiens au Canada et dans le monde, l'attention se porte inévitablement vers l'utilisation d'antimicrobiens en agriculture. Dans les pays où des données fiables sont disponibles, 50 % ou plus de la quantité totale d'antimicrobiens produits ou importés dans ces pays sont administrés à des animaux. Une proportion importante de cette quantité est utilisée avec les animaux destinés à l'alimentation, pour augmenter le taux de croissance et/ou le gain de poids (dénommée « stimulation de la

croissance ») et pour prévenir la maladie (appelée « prophylaxie de la maladie »). Les antimicrobiens ne servent pas à stimuler la croissance chez les humains et la médication de masse pour la prophylaxie des maladies est plus limitée en médecine humaine. Cela soulève les questions suivantes : « Si des pays, dont le Canada, doivent limiter l'usage d'antimicrobiens chez les humains pour lutter contre les effets de la résistance alors, ne devrait-on pas examiner aussi la façon dont les antimicrobiens sont utilisés dans l'agriculture? S'il s'avère nécessaire, l'agriculture ne devrait-elle pas aussi changer la façon dont ces médicaments sont utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation, surtout pour la stimulation de la croissance et la prophylaxie de la maladie? »

La réponse à ces questions dépend en partie de l'importance des conséquences pour la santé humaine de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Cependant, c'est l'une des dimensions les plus controversées du problème de la résistance et elle a fait l'objet de débats depuis la première découverte de la résistance vers le milieu du siècle dernier. Ces dernières années, de nombreux groupes ont été chargés d'examiner les preuves et de donner des conseils appropriés. Même si certains détails diffèrent, plusieurs thèmes se rejoignent dans les rapports préparés par ces groupes :

- la résistance aux antimicrobiens se développe éventuellement chez les bactéries présentes chez des animaux, quand des antimicrobiens leur sont administrés;
- les bactéries, y compris celles qui résistent aux effets des médicaments antimicrobiens, se transmettent des animaux aux humains;
- certaines de ces bactéries rendent les humains malades;
- l'ampleur générale des effets de la résistance aux antimicrobiens sur la santé humaine est inconnue;
- les contributions relatives de l'usage des antimicrobiens chez les humains et les animaux au développement de la résistance sont inconnues;
- on prévoit que des modifications des politiques sur l'utilisation d'antimicrobiens auront des conséquences économiques négatives pour l'agriculture; et
- les questions sont complexes.

De par le monde, les opinions des scientifiques, des autorités gouvernementales et des intervenants sont divisées à propos des mesures de contrôle de la résistance aux antimicrobiens que justifient les preuves scientifiques et qui sont dans le meilleur intérêt du public.

Il est clair que la résistance aux antimicrobiens est un problème international, les bactéries résistantes étant transportées facilement entre les pays par les voyageurs, les animaux, les aliments et d'autres porteurs. Toutefois, la plupart des solutions à ce problème sont nécessairement de portée nationale ou locale, parce qu'elles concernent une réglementation gouvernementale ou des modifications des pratiques agricoles qui prévalent. La Communauté Européenne a, par exemple, interdit l'utilisation de quatre médicaments comme stimulateurs de croissance, parce qu'ils sont aussi utilisés pour la thérapie chez les humains et les animaux, et elle a récemment annoncé des plans pour éliminer d'ici 2006 les stimulateurs de croissance restants (voir le chapitre 6). Cependant, des antimicrobiens d'importance cruciale pour la médecine humaine (par ex., les fluoroquinolones, les céphalosporines) sont encore utilisés dans la Communauté Européenne pour traiter des animaux malades (5, 6). Les États-Unis empruntent une voie quelque peu différente en centrant leurs efforts de réglementation sur une refonte du processus d'approbation de l'utilisation de nouveaux médicaments. Récemment, les États-Unis ont utilisé une évaluation quantitative des risques pour guider leur

décision d'obtenir la révocation de l'approbation d'une fluoroquinolone pour la thérapie des volailles (7). D'autre part, l'Australie a examiné ses programmes et politiques concernant les antimicrobiens et formulé des recommandations en vue d'améliorer les contrôles réglementaires, la surveillance, la prévention des infections, l'éducation et la recherche (8).

Tableau 1.1. Récents rapports d'experts sur la résistance aux antimicrobiens chez les humains et les animaux

<b>Année</b>	<b>Pays ou organisation</b>	<b>Titre</b>	<b>Source</b>
2001	Organisation mondiale de la Santé	Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens	OMS <a href="http://www.who.int/emc/amr.html">http://www.who.int/emc/amr.html</a>
2001	Office International Des Epizooties	Antimicrobial resistance: Reports Prepared by the OIE Ad Hoc Group of Experts on Antimicrobial Resistance	OIE <a href="http://www.oie.int/eng/publicat/ouvrages/a_106.htm">http://www.oie.int/eng/publicat/ouvrages/a_106.htm</a>
2001	Organisation mondiale de la Santé/Alliance for the Prudent Use of Antimicrobials	Antibiotic Resistance: Synthesis Of Recommendations by Expert Policy Groups	OMS <a href="http://www.who.int/emc/amr.html">http://www.who.int/emc/amr.html</a>
2000	Colombie-Britannique, Canada	Antimicrobial Resistance: A Recommended Action Plan for British Columbia	Office of the Provincial Health Officer, British Columbia
2000	Organisation mondiale de la Santé	Principes généraux de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation	OMS <a href="http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles/index.htm">http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles/index.htm</a>
2000	États-Unis	Antimicrobial Resistance: An Ecological Perspective	American Academy of Microbiology <a href="http://www.asmta.org/acasrc/aca1.htm">http://www.asmta.org/acasrc/aca1.htm</a>
1999	Australie	Antibiotics in Food-Producing Animals: Antibiotic-Resistant Bacteria in Animals and Humans	Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR)
1999	Royaume-Uni	Report on Microbial Antibiotic Resistance in Relation to Food Safety	Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food. London: The Stationery Office
1998	États-Unis	Antimicrobial Resistance: Issues and Options, Workshop Report	Institute of Medicine <a href="http://www.nap.edu/">http://www.nap.edu/</a>
1998	Royaume-Uni	Resistance to Antimicrobials and Other Antimicrobial Agents	House of Lords, Select Committee on Science and Technology
1998	Royaume-Uni	The Path of Least Resistance	Department of Health <a href="http://www.open.gov.uk/doh/smac">http://www.open.gov.uk/doh/smac</a>
1997	Canada	Le contrôle de la résistance aux antimicrobiens : Plan d'action intégré pour la population canadienne	Santé Canada <a href="http://www.hc-sc.gc.ca">http://www.hc-sc.gc.ca</a>
1997	Organisation mondiale de la Santé	The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals	OMS <a href="http://www.who.int/emc/diseases/zoo/antimicrobial.html">http://www.who.int/emc/diseases/zoo/antimicrobial.html</a>

Qu'en est-il du Canada? En 1997, Santé Canada a convoqué une conférence consensuelle nationale sur la résistance aux antimicrobiens, au cours de laquelle on a discuté des utilisations agricoles des antimicrobiens. A la suite de cette conférence, il fut recommandé que le Canada « établisse un système de surveillance nationale pour observer la résistance aux antimicrobiens dans les secteurs de l'agroalimentaire et de l'aquaculture. Un groupe de travail d'experts devrait déterminer les modalités exactes de ce système, les microorganismes ciblés, les méthodes à utiliser ainsi que la participation des intervenants, en promouvant une utilisation judicieuse des antimicrobiens » (9). Récemment, la Colombie-Britannique et l'Ontario ont produit des rapports sur la résistance aux antimicrobiens (10, 11). En 1999, Santé Canada a fourni un soutien financier au Comité canadien sur la résistance aux antimicrobiens (CCRA). Le CCRA « va préconiser, faciliter et promouvoir les programmes liés à la surveillance, à l'usage optimal des antimicrobiens, ainsi qu'à la prévention et au contrôle des infections afin de limiter la résistance aux antimicrobiens », et il inclut une contribution du secteur de l'agroalimentaire. En 1999 également, Santé Canada a instauré le groupe responsable de ce rapport, le Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine.

## **Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine**

Le Comité consultatif a tenu sa réunion inaugurale en décembre 1999 et sa dixième réunion en avril 2002. Comme le définit son mandat (annexe 1), le Comité a pour rôle de donner des conseils et de l'aide à Santé Canada afin d'élaborer des options stratégiques en rapport avec l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Les membres du Comité travaillent dans divers domaines, comme les universités, la protection des animaux, des groupes d'intérêts des consommateurs, l'industrie alimentaire, l'industrie de l'alimentation animale, la médecine humaine, l'industrie pharmaceutique, la santé publique et la médecine vétérinaire (annexe 2). Le Comité bénéficiait de l'aide d'un secrétariat composé de scientifiques de Santé Canada et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA).

Le Comité a examiné et étudié la documentation scientifique pertinente et divers rapports nationaux et internationaux, dont la plupart sont mentionnés en référence dans ce rapport. Il a aussi examiné les recommandations de ces rapports et, dans certains cas, les a adaptées à la situation canadienne. Les rapports de consultation de l'OMS et du JETACAR de l'Australie ont été particulièrement utiles à cet égard (1, 8, 12). Le Comité a reçu des présentations orales de membres du Comité et du secrétariat, qui possédaient une compétence spéciale, de fonctionnaires de diverses directions générales de Santé Canada ayant des responsabilités se rapportant à la réglementation des médicaments à usage vétérinaire et d'experts des États-Unis. (D<sup>rs</sup> Stephen Sundlof et Paula Cray) et d'Australie (D<sup>r</sup> John Turnidge). L'annexe 4 comporte une liste complète des témoignages.

Au fil du temps, la complexité et parfois la nature litigieuse des questions auxquelles était confronté le Comité sont devenues manifestes. Le Comité a convenu qu'il n'y avait pas de solutions simples aux problèmes de la résistance aux antimicrobiens, surtout de la résistance provenant de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Même s'il était au courant de l'existence des nombreux examens détaillés disponibles dans le domaine public (tableau 1.1) et peu disposé « à réinventer la roue », le Comité a finalement résolu de présenter la perspective canadienne dans ses recommandations, en incluant une discussion assez détaillée des preuves scientifiques des conséquences pour la santé humaine et animale, la réaction internationale à ce problème, les perspectives des intervenants

concernant les avantages des antimicrobiens chez les animaux et les options de gestion des risques liés à la résistance. Dans un but de transparence et de la nécessité d'une consultation étendue au sujet du problème de la résistance aux antimicrobiens, le Comité croit que Santé Canada devrait rendre ce rapport public et chercher à obtenir les commentaires de tous les Canadiens.

Santé Canada n'est pas resté inactif pendant que le Comité délibérait des questions sur la résistance aux antimicrobiens. En effet, la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) fut constituée entre-temps à partir du Bureau des médicaments vétérinaires (BMV) et elle obtenait une augmentation du budget et du personnel. Les politiques de Santé Canada sur les médicaments à usage vétérinaire évoluaient aussi en parallèle avec le travail du Comité. Le Comité pense que certains changements (p. ex., des améliorations de la surveillance et de l'expertise en microbiologie) ont été influencés directement par des recommandations provisoires et indirectement par la participation du secrétariat de Santé Canada aux délibérations du Comité.

En tant qu'organisme fédéral responsable principalement de la santé des Canadiens, Santé Canada doit prendre des décisions difficiles à propos de la gestion des risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens. Le Comité est confiant que ses recommandations continueront d'être utiles au processus de prise de décision. Même si le mandat du Comité est de donner des conseils à Santé Canada, il croit que les organismes provinciaux et d'autres groupes au Canada devraient tenir également compte des recommandations qui les concernent. Santé Canada est responsable de la réglementation et de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, de la vente et de l'étiquetage des médicaments à usage vétérinaire, mais les provinces sont responsables de la réglementation de la pratique de la médecine vétérinaire et plusieurs réglementent en outre la vente et la distribution des antimicrobiens. De plus, certaines responsabilités d'autoréglementation relèvent du secteur des animaux destinés à l'alimentation et de l'industrie pharmaceutique ainsi que des organisations vétérinaires médicales. Tous les intervenants ayant la capacité de provoquer des changements qui aideront à maîtriser les effets de la résistance aux antimicrobiens dans les secteurs de l'agriculture et de l'aquaculture, devraient examiner les constatations de ce rapport.

## **Portée du rapport**

Le Comité s'est concentré sur les questions rattachées à la résistance bactérienne découlant de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation, parce que ces questions de résistance sont extrêmement préoccupantes pour la santé humaine. Le Comité a aussi examiné les effets de la résistance aux antimicrobiens sur la santé des animaux, une question qui, à son avis, n'était pas traitée dans de nombreux autres rapports. Le Comité n'a ni traité de la résistance chez d'autres organismes pathogènes (par ex., parasites, virus), ni de l'utilisation d'antimicrobiens chez des animaux de compagnie ou chez des plantes, ni de l'utilisation d'autres antibactériens, de produits d'hygiène, de désinfectants (par ex., le trempage des trayons pour prévenir la mammité des vaches laitières), aussi importantes que puissent être ces questions. Les recommandations du Comité traitent donc spécifiquement de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine.

Parmi les préoccupations au sujet de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation, il faut clairement distinguer celles qui se rapportent à la résistance aux antimicrobiens de celles qui concernent les résidus. Les antimicrobiens sont des substances naturelles ou synthétiques qui tuent ou inhibent la croissance de microorganismes en ne

causant que peu ou pas de toxicité lorsqu'ils sont administrés à l'hôte. La résistance aux antimicrobiens est la capacité inhérente ou acquise des bactéries à résister aux effets inhibiteurs des médicaments antimicrobiens. Les résidus sont les restes de produits chimiques antimicrobiens ou de leurs produits de transformation (appelés métabolites), qui se trouvent dans la viande, le lait ou les œufs provenant d'animaux traités. Même si les deux situations sont causées par l'utilisation d'antimicrobiens chez des animaux destinés à l'alimentation, leur biologie et les méthodes de contrôle sont presque totalement différentes. En général, la sensibilisation aux problèmes des résidus est plus grande que la sensibilisation aux questions de la résistance au sein de la collectivité agroalimentaire. Les programmes de prévention des résidus sont bien développés dans le secteur alimentaire, ce qui n'est pas le cas des programmes de prévention de la résistance.

## Organisation du rapport

Le rapport commence par une étude des conséquences réelles ou potentielles sur la santé humaine provenant de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Pour une mise en perspective, les efforts visant à contrôler la résistance provenant des utilisations d'antimicrobiens chez les humains sont examinés. Il s'ensuit un examen de la réglementation et des méthodes de distribution des antimicrobiens au Canada. Vient ensuite une description des utilisations des antimicrobiens dans un but thérapeutique, prophylactique et pour stimuler la croissance, chez les animaux destinés à l'alimentation, suivie d'une discussion des méthodes utilisées pour mesurer les risques et les avantages des antimicrobiens, des effets de la résistance sur la santé des animaux, des pratiques d'utilisation prudente et des programmes d'assurance qualité pouvant avoir un rapport avec la gestion de la résistance. Finalement, le rapport traite des besoins de surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance, des solutions de rechange aux antimicrobiens, de la recherche et de la formation. Les recommandations se trouvent à la fin des chapitres appropriés.

## Références

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS), «Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens», Genève, OMS, 2001. <http://www.who.int/emc/amr.html> (consulté le 7 mai 2002)
2. House of Lords, U.K., *Resistance of antibiotics and other antimicrobial agents. Seventh report of the House of Lords' Select Committee on Science and Technology, 1997-1998*, Londres, The Stationary Office, 1998.
3. P. F. Harrison, J. Lederberg (éd.), *Antimicrobial resistance: issues and options, workshop report. Proceedings of the forum on emerging infections of the Division of Sciences Policy, Institute of Medicine* (juillet 1997), Washington, D.C., National Academy Press, 1998.
4. Department of Health, U.K., *The path of least resistance. Main report of the Standing Medical Advisory Committee, sub-group on antimicrobial resistance*, Londres, Department of Health, 1998.
5. F. Bager (éd.), *DANMAP 99*, Copenhague, DANMAP, Danish Zoonosis Centre, Danish Veterinary Laboratory, bulowsvej 27 DK-1790, 2002. *DANMAP*, <http://www.svs.dk>
6. S. McEwen, «Improve antibiotic use in animals», dans *Antibiotic resistance synthesis of recommendations by expert policy groups*, OMS, 2001. <http://www.who.int/emc/amr.html> (consulté le 7 mai 2002)
7. Food and Drug Administration (FDA), «Risk assessment on the human health impact of fluoroquinolone resistant *Campylobacter* associated with the consumption of chicken», déc. 1999. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 7 mai 2002)
8. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *The use of antibiotic in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*, Commonwealth of Australia, 1999. <http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm> (consulté le 7 mai 2002)
9. Santé Canada et la Société canadienne des maladies infectieuses, *Le contrôle de la résistance aux antimicrobiens : Plan d'action intégré pour la population canadienne*, Relevé des maladies transmissibles au Canada – Supplément, vol. 23S7, nov. 1997, [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/97vol23/vol23s7/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/97vol23/vol23s7/index_f.html) (consulté le 7 mai 2002).

10. Office of the Provincial Health Officer, British Columbia, *Antimicrobial Resistance: A Recommended Action Plan for British Columbia*, 2000.
11. Soins de santé de l'Ontario, *La résistance aux antibiotiques : les nouveaux risques et le partenariat comme solution*, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, 2001.
12. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Principes généraux de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à la consommation humaine*, Genève, OMS, juin 2000.

# Effets indésirables sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation

## Points essentiels

- L'utilisation d'antimicrobiens dans n'importe quel contexte (p. ex., ferme, hôpital) mène à une résistance
- La propagation de la résistance peut se faire entre bactéries et elle est accrue par la pression sélective
- La résistance des bactéries des animaux destinés à l'alimentation peut se transmettre aux humains par la chaîne alimentaire, par l'eau ou par contact avec des animaux
- Les bactéries d'origine alimentaire ou hydrique, multirésistantes aux antimicrobiens, sont d'importantes causes de maladies chez les Canadiens
- La résistance de ces bactéries peut affecter la santé publique en limitant l'efficacité des traitements aux antimicrobiens et en augmentant le nombre, la gravité et la durée des infections

Les animaux destinés à l'alimentation sont des réservoirs importants de nombreuses bactéries qui causent des infections chez les humains. Au Canada, les plus importantes de ces bactéries incluent *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* et *Escherichia coli* producteur de vérotoxine (surtout le sérotype O157:H7). Ces infections sont souvent transmises par des aliments contaminés (p. ex., viande, volaille, œufs, fruits, légumes, poissons et fruits de mer) ou de l'eau contaminée, bien que le contact avec des animaux (dont les animaux de fermes, les animaux de compagnie, les oiseaux et les tortues) et des personnes en soit parfois responsable. La plupart des cas d'infection se produisent sporadiquement chez les humains, toutefois, on a aussi signalé des épidémies, dont certaines vastes et dévastatrices (mais un bon nombre ne sont pas associées à la résistance). Des exemples incluent l'épidémie de *Salmonella enterica* sérovar Typhimurium (ci-après appelée *Salmonella* Typhimurium) dans l'Est du Canada en 1984, au cours de laquelle 1 500 cas ont été confirmés (aucun décès). La source de l'infection était du fromage cheddar contaminé. En 2000, une épidémie de maladie

d'origine hydrique s'est produite à Walkerton, en Ontario, due à *E. coli* O157:H7 et *Campylobacter*, qui a causé environ 2 300 cas de maladies et 7 décès.

Au Canada, de nombreuses personnes souffrent de ces infections chaque année (1). En 1998, la dernière année pour laquelle des données officielles sont disponibles, 7 040 cas de salmonellose, 14 236 cas de campylobactériose et 1 484 cas d'infection par *E. coli* productrice de vérotoxine ont été officiellement signalés au Canada (2). On pense cependant, et pour diverses raisons, que la plupart des cas d'infection ne sont pas signalés officiellement. Cela laisse supposer que le problème est plus vaste que ne l'indiquent les dossiers. Aux États-Unis, où les conditions d'élevage des animaux, de transformation et de distribution des aliments sont très semblables à celles du Canada, les autorités de la santé publique ont pris en compte une sous-notification et estime qu'environ 1,4 million de cas de salmonellose, 2,4 millions de cas de campylobactériose et 73 480 cas d'*E. coli* O157:H7 se produisent annuellement (3). Il est raisonnable de présumer que les chiffres canadiens sont semblables, une fois adaptés à la taille de la population.

Les bactéries qui causent des maladies (souvent dénommées « bactéries pathogènes ») ne sont pas toutes résistantes aux antimicrobiens et ce n'est pas un élément essentiel de leur capacité de causer une maladie chez les humains (souvent dénommée « pathogénicité »). Néanmoins, des preuves importantes, en particulier pour *Salmonella* et *Campylobacter*, indiquent que les infections résistantes ont un plus grand effet négatif sur la santé humaine que les infections sensibles aux antimicrobiens. Même si la résistance aux antimicrobiens existe dans *Escherichia coli* O157:H7, il n'a pas été démontré jusqu'à présent que cela augmentait l'effet de cet agent pathogène sur la santé humaine (4). De ce fait, le Comité a décidé de centrer son attention sur d'autres agents pathogènes entériques (c.-à-d., des bactéries qui causent des infections intestinales) et sur *E. coli* non producteur de vérotoxine.

Même si toutes les bactéries ont la capacité de développer la résistance, certaines espèces ou souches, comme *Salmonella* Typhimurium et *Campylobacter jejuni*, semblent enclines à le faire. Des 1 286 souches de *S. Typhimurium* examinées dans une étude canadienne datant des années 1980, 866 (67 %) étaient résistantes à un ou plusieurs antimicrobiens (5). Poppe et coll. (6) ont examiné des *Salmonella* recueillies auprès d'animaux, de produits alimentaires d'origine animale et d'environnements d'animaux entre 1994 et 1997, et ont observé que parmi *S. Typhimurium*, la résistance à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la kanamycine, à la néomycine, à la streptomycine, au sulfisoxazole et à la tétracycline s'est accrue de manière constante. D'autres pays ont rendu compte de constatations semblables. En 1999, 179 des 362 (50 %) *S. Typhimurium* examinées aux États-Unis étaient résistantes à au moins un médicament antimicrobien (7).

Peu d'études canadiennes ont évalué la résistance dans les infections de *C. jejuni* chez les humains et les animaux. Une étude récente de 144 isolats cliniques (c.-à-d., 144 souches particulières de bactéries) provenant d'humains et de 39 isolats provenant d'aliments a trouvé une résistance à la fluoroquinolone dans 14 % et 2,6 % des isolats, respectivement (8). La résistance dans les infections de *Campylobacter* en provenance d'autres pays que le Canada est examinée plus loin dans ce chapitre.

Jusqu'à quel point ces infections résistantes sont-elles courantes chez les humains et quelle est la charge supplémentaire de maladie attribuable à la résistance? Malheureusement, il n'y a pas de réponse précise à ces questions. Le Canada, comme bien d'autres pays développés, ne dispose pas d'un système de surveillance pleinement intégré de la résistance aux

médicaments antimicrobiens chez les animaux et chez les humains. Par le fait même, nous ne comprenons pas toute l'ampleur du problème de la résistance dans les agents pathogènes importants, le lieu d'apparition de la résistance et la façon dont elle se transmet des animaux aux humains ou vice versa. Néanmoins, certaines études canadiennes fournissent des renseignements à ce sujet et, puisque la science n'est pas limitée par les frontières internationales, il convient d'examiner les renseignements provenant d'études effectuées à l'étranger, après avoir nécessairement tenu compte des différences géographiques dans les méthodes d'élevage et l'utilisation d'antimicrobiens. Toutefois, avant d'examiner les preuves scientifiques des effets sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation, il est utile de comprendre certains principes de base qui concernent l'acquisition et le transfert de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries.

## La résistance aux antimicrobiens chez les bactéries

Au cours des 50 années qui ont suivi l'arrivée des médicaments antimicrobiens, de nombreuses espèces de bactéries ont évolué et ont développé des mécanismes qui leur permettent de résister aux effets négatifs de ces médicaments. Cette résistance acquise est devenue un important problème pour les soins de santé chez les humains et les animaux. Le développement de la résistance aux médicaments antimicrobiens chez les bactéries illustre la complexité du changement génétique et la réponse des bactéries aux pressions de la sélection; elle donne un fort bel exemple du principe de la sélection naturelle darwinienne (c.-à-d., la survie du plus fort). La rapidité avec laquelle la résistance s'est développée en a toutefois surpris plusieurs. Le développement de la résistance acquise chez les bactéries est au cœur du problème de la résistance aux antimicrobiens.

Une bactérie peut acquérir la résistance lorsqu'une mutation génétique se produit dans l'organisme ou lorsqu'elle acquiert des gènes de résistance d'un autre organisme. Souvent, il se produit une combinaison de ces deux processus. Essentiellement, tous les gènes ont la possibilité de changer ou de passer dans d'autres bactéries, souvent sans aucun rapport avec elles. Une nouvelle synthèse et/ou l'acquisition de gènes de résistance se produisent constamment dans les populations de bactéries. Cependant, les bactéries qui sont devenues résistantes récemment n'apparaîtront dans la population générale que lorsque se produira une pression sélective, comme la présence d'un médicament antimicrobien. Même s'il existe une relation causale entre l'utilisation des médicaments et la sélection de la résistance, le développement de la résistance dans toutes les bactéries n'est pas inévitable. Certaines bactéries n'ont pas de mécanismes pour développer ou acquérir facilement la résistance.

Le nouveau développement de la résistance par une mutation génétique chez les bactéries est un effet caractéristique de certains médicaments. Des mutations spontanées se produisent constamment dans les gènes bactériens, avec pour résultat une fréquence caractéristique attendue de l'apparition de la résistance à ces médicaments. Ces mutations peuvent causer une résistance immédiate de haut niveau à un médicament ou à un groupe de médicaments ou elles peuvent avoir un effet cumulatif entraînant une perte progressive de sensibilité (qui rend éventuellement l'organisme résistant), par l'action de différentes mutations répétées dans un gène, comme on l'a observé pour les fluoroquinolones (dans la plupart des bactéries). Un exemple de mutation génétique vers la résistance est la mutation dans le gène *mar* qui participe à la régulation de la pompe de sortie bactérienne, ce qui peut avoir pour résultat une résistance à une gamme étendue de médicaments antimicrobiens et d'agents antiseptiques (9).

La résistance transférable ou infectieuse aux médicaments, qui comporte l'acquisition d'éléments génétiques existants et mobiles contenant le codage de la résistance aux antimicrobiens, est la forme la plus importante de la résistance acquise, parce que la propagation de la résistance aux antimicrobiens se produit de manière épidémique. C'est aussi de cette façon que des gènes nouvellement synthétisés peuvent parfois se transmettre dans des populations bactériennes. Les gènes de résistance peuvent se diffuser dans des bactéries sensibles selon plusieurs mécanismes.

**a. Transduction.** Les virus peuvent transférer des gènes de résistance d'une bactérie à une autre; on sous-estime probablement l'importance de ce mécanisme.

**b. Conjugaison.** Des gènes de résistance sont souvent présents dans les bactéries sous la forme d'un plasmide, une parcelle d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire et autoreproductrice, conservée dans la cellule et séparée des chromosomes. Ces plasmides de résistance (souvent dénommés « facteurs R » ou « plasmides R ») contiennent fréquemment une région de transfert qui permet la conjugaison entre un donneur et une cellule receveuse. Un donneur contenant le plasmide R se conjugue à un receveur qui n'a pas de plasmide R. Le donneur transfère le plasmide R au receveur, tout en conservant une copie pour lui-même. Puisque les plasmides R contiennent généralement des gènes de résistance à des médicaments antimicrobiens non apparentés, leur acquisition peut entraîner une résistance à de multiples médicaments antimicrobiens. Du fait de l'existence de plasmides qui encodent des gènes de multirésistance aux antimicrobiens, l'exposition à n'importe lequel des nombreux médicaments antimicrobiens pour lequel le plasmide transporte des gènes de résistance, peut fournir la pression sélective nécessaire pour maintenir la résistance à la série de médicaments antimicrobiens non apparentés pour lesquels le plasmide contient aussi des gènes de résistance. Ce principe de cosélection est important et peut dépasser le cas des gènes de résistance aux antimicrobiens. Par exemple, réagir à la crise de résistance aux antimicrobiens par une obsession de la désinfection et de l'antisepsie peut être problématique. Les gènes de résistance bactérienne à certains produits peuvent aussi être reliés aux gènes de résistance aux antimicrobiens, de sorte que certains antiseptiques peuvent maintenir cette résistance (10).

**c. Transposition.** Les transposons sont des éléments génétiques (appelé souvent « gènes sauteurs ») qui peuvent s'insérer (se transposer) dans l'ADN, indépendamment du processus de recombinaison habituellement requis, puisqu'ils ne nécessitent pas de relation (homologie) avec le brin d'ADN dans lequel ils s'insèrent. La nature des éléments génétiques transposables signifie qu'il n'y a pas de portion du génome bactérien qui ne peut être transféré à d'autres bactéries. Les transposons sont donc des éléments-clés dans la formation des plasmides R et la raison pour laquelle des plasmides d'origines diverses possèdent souvent des gènes identiques. Les transposons porteurs des gènes de résistance peuvent se transposer d'un plasmide à un autre, ce qui explique le développement de plasmides multirésistants aux antimicrobiens. Ils peuvent se transposer d'un plasmide à un chromosome et certains transposons peuvent même amener des bactéries à se conjuguer, comme des plasmides. L'analyse moléculaire des plasmides et des transposons a montré à maintes reprises que des éléments de résistance identiques se trouvent dans diverses bactéries isolées des animaux et des humains, en soulignant l'interrelation entre les gènes de résistance de ces bactéries.

Le principe de cosélection est important non seulement pour les plasmides, mais aussi pour les transposons. Par exemple, la persistance inattendue de la résistance à la vancomycine des entérocoques chez les porcs au Danemark, à la suite du retrait de l'avoparcine comme stimulateur de croissance, a été attribuée à l'utilisation continue d'un deuxième médicament

antimicrobien, la tylosine. Cela s'est produit parce que le gène de résistance à la tylosine se trouvait dans le même transposon que le gène de résistance à la vancomycine (11).

**d. Intégrons.** Un intégron est généralement un élément d'ADN non mobile, ayant deux segments conservés encadrant une région centrale dans laquelle un gène « cassette » encodant la résistance ou d'autres fonctions peut être inséré, comme des cassettes dans un magnétophone. Un ou plusieurs gènes cassettes peuvent s'intégrer dans la région centrale, ce qui se fait par une recombinaison homologue (elle peut contenir 8 à 10 gènes cassettes différents encodant 8 à 10 gènes de résistance différents). Par exemple, la *Salmonella* Typhimurium multirésistante de phage type définitif 104 (DT 104) comporte un intégron classe I qui contient la plupart ou l'ensemble des gènes de résistance qu'il transporte. Les intégrons sont une catégorie extraordinaire et bizarre d'éléments transposables d'une grande importance dans la propagation de la résistance aux antimicrobiens.

## Mécanismes de la résistance

Le tableau 2.1 résume certains mécanismes de la résistance aux médicaments antimicrobiens courants et indique si cette résistance est habituellement transférable ou non. Le tableau établit une distinction entre les mécanismes de résistance par les mécanismes de sortie des antimicrobiens, la modification de la perméabilité bactérienne par des changements des porines, la destruction des antimicrobiens par des enzymes ou des changements dans les molécules cibles.

Une étude plus détaillée de la résistance aux antimicrobiens dans les agents zoopathogènes se trouve ailleurs (12).

Tableau 2.1. Exemples sélectionnés de mécanismes de la résistance bactérienne et de la mobilité des gènes de résistance pour différentes catégories de médicaments antimicrobiens

Médicament	Catégorie	Nouvelle résistance	Résistance transférable	Sortie <sup>a</sup>	Perméabilité <sup>c</sup>	Inactivation <sup>a</sup>	Modification de la cible
Ampicilline	Bêta-lactamine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ceftiofur	Bêta-lactamine	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Gentamicine	Aminoglycoside	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Érythromycine	Macrolide	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Tétracycline	Tétracycline	Oui	Oui	Oui	Non	?	Oui
Enrofloxacin	Fluoroquinolone	Oui	(rare)	Oui	Non	Non	Oui
Sulfaméthoxazole	Sulfamide	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non

<sup>a</sup> Mécanisme de résistance

## Certains facteurs affectant le développement et la propagation de la résistance

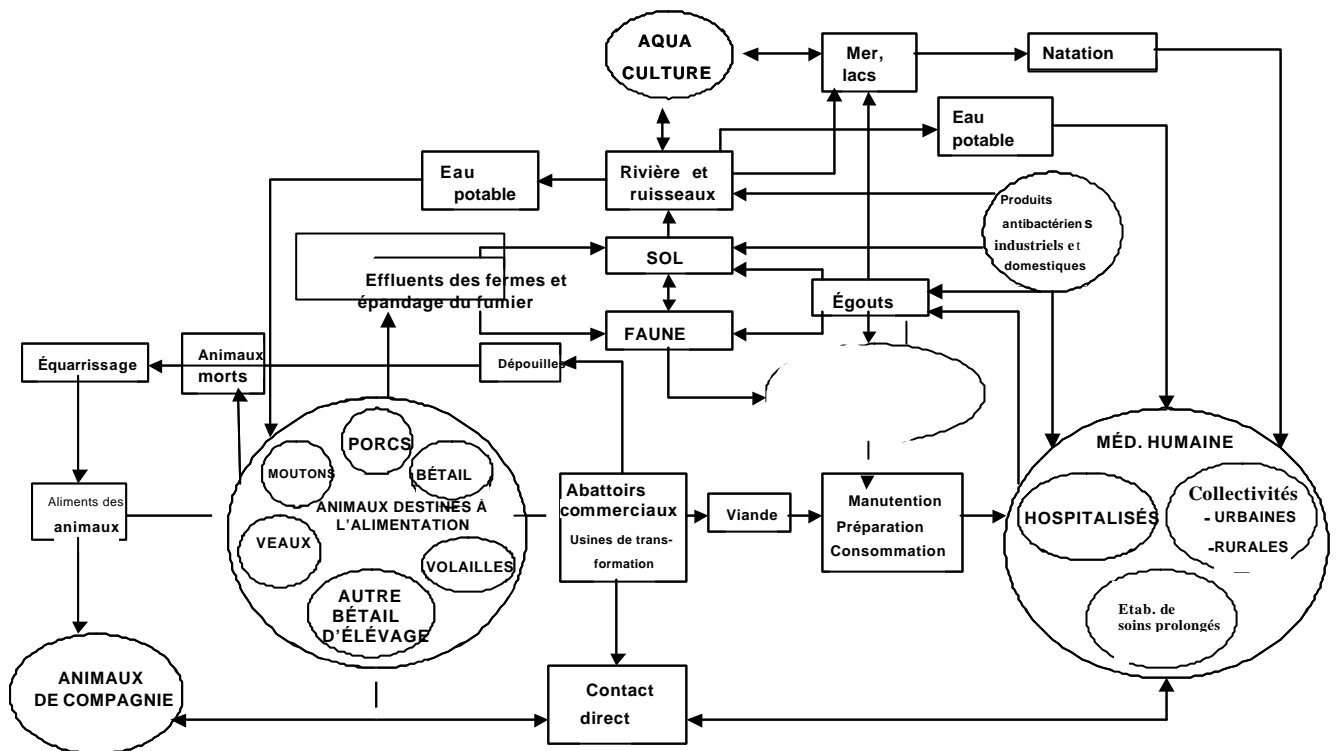
On observe surtout la résistance bactérienne lorsque les antimicrobiens sont utilisés abondamment et que les bactéries peuvent rapidement se transmettre entre les personnes. Un hôpital ou une exploitation intensive de bétail sont donc d'excellents environnements. Il est bien établi que plus longtemps un médicament antimicrobien est utilisé, plus grande est la

probabilité qu'apparaisse la résistance microbienne au médicament (comme cela s'est vu avec la résistance aux anciens médicaments, dont les sulfamides et les tétracyclines). C'est principalement pour cette raison que les microbiologistes remettent en question l'administration prolongée d'importants médicaments antimicrobiens dans la nourriture des animaux destinés à l'alimentation. En comparaison, la plupart des pratiques de la médecine humaine limitent l'administration d'un médicament à de courtes séries de traitement uniquement chez des personnes qui souffrent d'infections bactériennes. En généralisant, il est probable que la résistance aux antimicrobiens se développera dans les bactéries même si une petite ou une grande quantité d'un médicament est présente pour fournir la pression sélective. Elle peut même se développer plus rapidement lorsque la quantité est petite. Il en résulte que les bactéries qui développent une résistance peuvent ne pas faire la distinction entre les quantités visant à stimuler la croissance (faibles) et les quantités thérapeutiques (élevées) d'un médicament. Cette compréhension mène à une importante conclusion, à savoir que, pour contrer le problème de la résistance aux antimicrobiens, il faut réduire l'exposition des bactéries à des médicaments importants, afin que l'évolution des bactéries en des formes résistantes soit ralentie ou arrêtée.

## **Origine et propagation des gènes de résistance**

Certains gènes de résistance proviennent de microorganismes présents dans le sol. Ces organismes ont évolué pour résister aux agents antimicrobiens produits naturellement par des bactéries et des champignons, et à partir desquels on a tiré à l'origine des médicaments antimicrobiens anthropiques. Néanmoins, blâmer la nature comme étant la cause de la résistance sous-entend une incompréhension totale des processus fondamentaux par lesquels certains gènes ont évolué depuis. Plusieurs se sont établis sur des éléments génétiques ubiquistes, du fait de l'utilisation généralisée de médicaments antimicrobiens. D'autres se sont développés de manière adventive et ont été mobilisés. Cependant, les bactéries dans l'environnement naturel peuvent héberger des gènes de résistance dérivés de l'utilisation de ces médicaments chez les humains et les animaux. Par exemple, les habitants indigènes du sol d'une grande variété d'espèces de bactéries ont acquis des gènes de résistance à la tétracycline des eaux souterraines, près des étangs d'eaux usées de deux porcheries (13). Ces gènes de résistance pourraient, à leur tour, être acquis par des bactéries pathogènes pour l'être humain et les animaux et l'on s'attendrait à ce qu'ils apparaissent si des personnes ou des animaux étaient exposés à la tétracycline. Les modes complexes par lesquels les bactéries résistantes peuvent circuler entre les humains et les animaux et s'étendre par l'usage de médicaments antimicrobiens selon différents contextes sont illustrés à la figure 2.1. Cette figure dépeint la façon dont des organismes ou des éléments génétiques résistants peuvent se diffuser parmi les populations de bactéries, d'animaux et d'humains, par contact direct ou par des sources secondaires comme l'eau, les aliments ou des vecteurs passifs.

Figure 2.1. Épidémiologie de la résistance aux antimicrobiens (d'après Linton (14))



La figure 2.1 décrit les voies possibles par lesquelles des organismes résistants peuvent être introduits ou transférés entre des populations d'humains, d'animaux, de poissons, des sources d'eau et des plantes, et montre la complexité de cet écosystème. Le principal facteur de risque pour l'apparition de la résistance parmi les populations bactériennes est l'utilisation d'antimicrobiens. Les domaines dans lesquels les antimicrobiens sont utilisés sont indiqués par des cercles et incluent la médecine humaine, les animaux destinés à l'alimentation, les animaux de compagnie, l'aquaculture, l'horticulture et les désinfectants utilisés dans les produits de consommation. La dimension des cercles ou leur position dans la figure ne vise pas à traduire leurs effets relatifs sur la propagation ou l'apparition de la résistance.

## Effets sur la santé humaine

Une fois établie dans des populations bactériennes, la résistance aux antimicrobiens provenant de sources agricoles peut affecter négativement la santé humaine, directement ou indirectement. Les effets directs résultent de la résistance dans les infections zoonotiques (les zoonoses sont des maladies transmises des animaux aux humains). Les effets indirects surviennent lorsque des gènes de résistance provenant de bactérie des animaux sont transférés à des bactéries pathogènes humains. Trois exemples de scénarios, hypothétiques mais appuyés par une étude scientifique, dépeignent les mécanismes directs et indirects par

lesquels l'utilisation d'antimicrobiens chez des animaux peut sélectionner la résistance chez des bactéries pathogènes des humains. Toutefois, il faudrait souligner que traiter des animaux avec des médicaments antimicrobiens n'est pas toujours une cause nécessaire ou suffisante pour que des infections résistantes se produisent dans ces situations. Par exemple, une fois la résistance acquise par des agents pathogènes (par ex., *Salmonella* Typhimurium DT 104), ceux-ci semblent tout à fait capables de se répandre parmi les animaux et les humains, même en l'absence d'une pression sélective antimicrobienne, pourvu que les gènes de résistance n'entravent pas leur valeur adaptative d'organismes pathogènes. De plus, d'autres facteurs que l'utilisation d'antimicrobiens favorisent la propagation dont l'intensité de l'élevage des animaux et le mélange d'animaux de sources différentes.

## Transmission directe

Comme cela a été indiqué ci-dessus, les bactéries pathogènes entériques sont des causes importantes de maladie au Canada et ils sont aussi parmi les causes les plus répandues de maladies infectieuses dans le monde entier. La résistance peut augmenter directement le fardeau de la maladie causée par ces pathogènes de plusieurs façons (15). En premier lieu, il peut être plus difficile ou plus coûteux de traiter les infections zoonotiques résistantes que les infections sensibles. Même si la thérapie antimicrobienne est un sujet controversé dans le cas des diarrhées bactériennes et n'est généralement pas justifiée dans le cas des maladies bénignes ou se guérissant d'elles-mêmes, elle devrait être envisagée pour les patients souffrant de shigellose, pour certaines diarrhées des voyageurs, le choléra et certains patients atteints d'entérite du *Campylobacter* (16). Elle est aussi recommandée pour les patients dont la circulation sanguine est affectée (bactériémie ou septicémie) par la *Salmonella*.

En deuxième lieu, certains agents pathogènes résistants peuvent être plus virulents ou pathogènes pour les humains que les bactéries pathogènes sensibles, causant ainsi une maladie plus grave ou de plus longue durée. Aux États-Unis, dans les épidémies de maladies nosocomiales (contractées à l'hôpital) et communautaires, le taux de décès attribuables aux souches résistantes était plus élevé que celui attribuable aux souches sensibles. Le taux de mortalité le plus élevé a été observé avec des souches multirésistantes (17, 18). Dans une étude récente sur la salmonellose aux États-Unis, Lee et coll. (19) ont trouvé que les personnes ayant une infection résistant aux médicaments antimicrobiens étaient plus enclines à être hospitalisées que celles ayant une infection sensible, même après le traitement des maladies sous-jacentes. Ces personnes avaient aussi tendance à être malades plus longtemps (deux jours de plus en moyenne) et hospitalisées plus longtemps (un jour de plus en moyenne).

En troisième lieu, la présence de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoopathogènes peut accroître le nombre de cas de maladies (20, 21). Un certain nombre d'études chez les humains d'infections par la salmonelle résistante et, plus récemment, par le *Campylobacter* ont montré qu'une thérapie antérieure (c.-à-d., un traitement pour une autre raison, avant le début de la salmonellose) utilisant des antimicrobiens avait accru le risque de maladie. On croit que le traitement antérieur avec des antimicrobiens perturbe la microflore intestinale normale, rendant la victime plus sensible à l'infection de la *Salmonella* résistante.

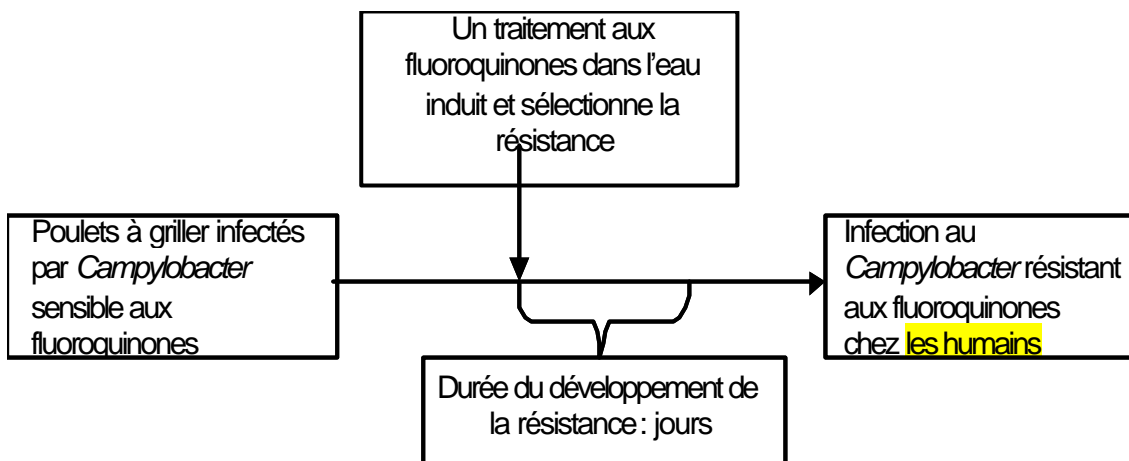
En dernier lieu, la résistance des bactéries peut accroître la propagation de l'infection ou la durée de l'excrétion fécale (lorsque les bactéries sortent de l'animal hôte dans les fèces) dans les populations animales qui subissent une thérapie antimicrobienne, en rendant ces infections plus accessibles pour infecter les humains par la contamination de la chaîne alimentaire ou de l'environnement. Par exemple, une étude récente des porcheries canadiennes a montré que l'utilisation d'antimicrobiens, surtout dans les aliments, était associée à un risque accru de résistance d'*Escherichia coli* d'origine fécale (22).

En conséquence, la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques entériques est un problème de santé humaine parce que les traitements nécessaires peuvent échouer, être retardés ou devenir plus coûteux, et parce que les infections résistantes peuvent être plus nombreuses, plus graves et de plus longue durée que celles qui sont davantage sensibles aux effets des antimicrobiens. Même si la résistance à de nombreuses catégories différentes d'antimicrobiens chez ces bactéries entéropathogènes est apparue, il est utile de centrer notre attention sur deux exemples pour illustrer la manière dont la résistance menace la santé humaine. Le premier exemple concerne la résistance aux fluoroquinolones, une famille de médicaments importants pour la santé humaine, et le deuxième concerne la *Salmonella enterica* multirésistante aux médicaments, une infection importante au Canada et à l'étranger.

### **La résistance aux fluoroquinolones chez *Campylobacter jejuni***

Les fluoroquinolones sont d'utiles antimicrobiens de première ligne, utilisées pour le traitement de la salmonellose et de la campylobactériose chez les humains. Actuellement, elles ne sont pas approuvées au Canada pour une utilisation avec les animaux destinés à l'alimentation. La résistance aux antimicrobiens est, pour cette famille de médicaments, une sérieuse préoccupation (23). Smith et coll. (24) ont signalé une augmentation domestique (c.-à-d., à l'intérieur des É.U.) des infections concernant *Campylobacter jejuni* résistant à la quinolone entre 1992 et 1998 au Minnesota. L'augmentation des infections a été reliée à l'octroi, en 1995, de permis d'utilisation des fluoroquinolones pour la production de volailles aux États-Unis. Les enquêteurs ont décelé une prévalence élevée de *Campylobacter* résistant à la quinolone dans les produits de poulets vendus au détail et produits à l'intérieur des États-Unis. Ils ont décrit les empreintes génétiques de l'ADN de *C. jejuni* résistant à la quinolone provenant de volaille produite à l'intérieur du pays, identiques à celles de *C. jejuni* résistant provenant d'infections acquises au pays chez les humains. On a trouvé que les patients infectés par *C. jejuni* résistant traités avec les fluoroquinolones avaient une diarrhée plus longtemps que ceux ayant des infections sensibles à la fluoroquinolone (une moyenne de 10 jours contre 7 jours). On a donc conclu à un effet sur la santé humaine causé par l'utilisation des quinolones chez des animaux.

Figure 2.2. Effet direct : résistance adventive survenant chez un agent zoonotique entérique à la ferme, avec un transfert aux humains par les aliments ou l'eau, par exemple, *Campylobacter jejuni* résistant aux fluoroquinolones chez des poulets à griller



Une recherche récente montre que la résistance aux fluoroquinolones peut se développer dans *C. jejuni* et être sélectionnée au cours du traitement des poulets (25). Cela peut se produire parce que *C. jejuni* acquiert facilement et rapidement une résistance aux fluoroquinolones par une mutation en une seule étape (26). C'est un exemple de développement adventif et de sélection de la résistance, le type le plus simple d'effet direct sur la santé humaine. Dans le scénario hypothétique décrit à la figure 2.2, *C. jejuni* sensible infecte des poulets à griller à la ferme (des animaux infectés, la faune, la contamination environnementale ou d'autres moyens peuvent facilement introduire les bactéries dans les fermes). La volaille est traitée avec un médicament aux fluoroquinolones, parce que certains poulets sont infectés par *E. coli*. Des souches résistantes sont alors sélectionnées et disponibles pour une transmission aux humains par la contamination des poulets à l'abattoir et à d'autres points avant leur consommation. Ce médicament n'est pas approuvé pour un tel usage au Canada, mais il l'est dans d'autres pays.

### **Salmonella enterica multirésistante aux médicaments**

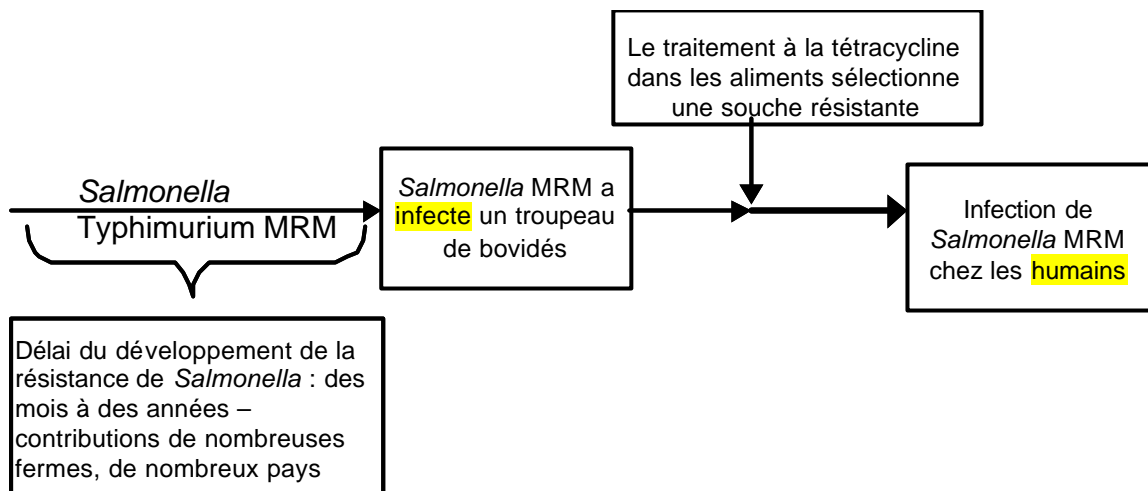
Pendant des décennies, des souches multirésistantes aux médicaments (MRM) de *Salmonella enterica* furent un problème au Canada et dans bien d'autres pays (27). Diverses études ont tenté de documenter le rôle de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux dans le développement et la sélection de ces organismes (28). De nombreux scientifiques pensent que ces études et des études semblables fournissent des preuves concluantes du lien entre cette utilisation et la résistance chez des bactéries entéropathogènes importantes (29). D'autres scientifiques prétendent que ces preuves ne sont pas concluantes, en raison de l'insuffisance de renseignements, des limites de la conception de l'étude ou des interprétations différentes des données scientifiques (30). Une bonne partie de cette incertitude peut être attribuée à la complexité de la génétique de la résistance chez les bactéries pathogènes, aux limites technologiques pour suivre la lignée de ces gènes et aux difficultés de relier la résistance à l'utilisation d'antimicrobiens ou à d'autres causes, ce qui peut s'être produit pendant de nombreuses années dans des régions très différents autour du globe (31).

Comme cela a été mentionné antérieurement, *Salmonella* Typhimurium est une bactérie pathogène qui semble développer une résistance à un ou à plusieurs antimicrobiens avec une relative facilité. Il provoque aussi une grave maladie chez les animaux et chez les humains. Ces dernières années, divers sous-types de *S. Typhimurium* (p. ex. DT 204 et DT 193) MRM se sont répandus dans de nombreux pays, infectant en particulier les bovins et les humains.

Dans les années 1990, une nouvelle souche de *Salmonella* Typhimurium MRM, la souche DT 104, est apparue et a d'abord été identifiée au Royaume-Uni. Dans les années qui ont suivi, la souche a été isolée dans d'autres pays, dont l'Allemagne, les États-Unis, le Canada, la Belgique, Israël et le Danemark. Cette souche a d'abord été caractérisée comme ayant des gènes chromosomiques de résistance aux médicaments antimicrobiens comme l'ampicilline, le chloramphénicol, la streptomycine, les sulfamides et la tétracycline (type de résistance, ACSSuT). Ces dernières années, on a observé des souches ayant une résistance supplémentaire ou une moindre sensibilité à la gentamicine, à la triméthoprimine et/ou aux fluoroquinolones. La souche DT 104, MRM a été isolée à partir d'un large éventail d'espèces animales hôtes et l'organisme est devenu la deuxième cause la plus répandue de salmonellose chez les humains, après *Salmonella* Enteritidis phage type 4 (PT4), au Royaume-Uni et en Allemagne.

La figure 2.3 montre un exemple hypothétique d'effet direct de la résistance sur la santé humaine causé par *Salmonella*. Dans ce scénario, une souche de *Salmonella* Typhimurium multirésistante aux médicaments (dont la tétracycline) arrive dans une ferme d'élevage de bovidés; la souche possède déjà des gènes de résistance. Sur cette ferme, le traitement du bétail avec de la tétracycline peut sélectionner la souche de résistance et faciliter sa propagation parmi les animaux. Dans cet exemple, la pression sélective du traitement par le médicament a accru la prévalence de l'infection dans le troupeau et donc les potentialités de sa propagation chez les humains par des aliments et de l'eau contaminés ou d'autres moyens. Le rôle de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux (et peut-être les humains) est beaucoup plus complexe dans cet exemple que dans l'exemple de *Campylobacter* résistant aux fluoroquinolones donné à la figure 2.2. Ici, la *Salmonella* est arrivée sur la ferme en étant déjà résistante à une foule de médicaments; il faut donc examiner sa lignée génétique et l'historique d'une exposition antérieure à des médicaments antimicrobiens dans l'évaluation globale de la pression sélective. Malheureusement, les moyens par lesquels les bactéries acquièrent leur résistance dans de telles circonstances ne sont presque jamais connus. Elle découle probablement de l'effet cumulatif de l'utilisation d'antimicrobiens chez de nombreuses espèces d'animaux (ou chez des humains) sur plusieurs fermes différentes, pendant plusieurs années, concernant peut-être plusieurs espèces de bactéries qui échangent de l'information génétique lorsque c'est à leur avantage.

Figure 2.3. Effet direct : un agent zoonotique entérique résistant introduit sur une ferme et sélectionné par l'usage d'antimicrobiens, avec un transfert aux humains par les aliments, l'eau ou le contact avec des animaux, par exemple, *Salmonella* Typhimurium multirésistante aux médicaments (MRM) chez les bovins



Les agents zoopathogènes entériques, comme *Salmonella* et *Campylobacter*, qui se répandent rapidement sur et entre les fermes, y acquièrent probablement la plupart de leur résistance parce que les animaux sont les réservoirs prédominants de ces organismes. Dans les pays développés, les animaux destinés à l'alimentation sont la source principale de ces infections chez les humains, et lorsque des personnes sont infectées, la transmission d'une personne à une autre est peu commune. De ce fait, la pression sélective provenant de l'utilisation d'antimicrobiens joue probablement un rôle mineur dans l'épidémiologie de la résistance chez les agents zoopathogènes entériques. L'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux joue probablement le rôle prédominant. De nombreux phénomènes concernant le développement de la résistance, la sélection et la propagation, examinés antérieurement dans ce chapitre, participent certainement à cet exemple. La complexité de ce scénario illustre les difficultés à comprendre pleinement le rôle de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et ses conséquences sur les problèmes de résistance chez les humains.

### Transmission indirecte

Les effets indirects sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens provenant des animaux surviennent lorsque des gènes de résistance sont transférés des bactéries des animaux à des bactéries pathogènes des humains. Pour certains médicaments, il est difficile d'établir la direction de la circulation des gènes, c.-à-d., des animaux aux humains ou vice versa. Néanmoins, lorsque des catégories uniques de médicaments sont introduites chez les animaux, il est possible de suivre le mouvement des gènes de résistance des animaux vers les humains. Il est évident qu'un réservoir de gènes de résistance existe pour les antimicrobiens utilisés actuellement et ceux utilisés chez les animaux, mais qui ne sont pas encore utilisés en médecine humaine. Trois exemples peuvent illustrer les principes de transmission indirecte de la résistance des animaux aux humains (appelée souvent « flux génétique ») : l'utilisation exclusive chez les animaux de la nouséothricine, l'utilisation de l'avoparcine chez les animaux et l'ERV chez les humains, l'utilisation de la virginiamicine chez les animaux et la résistance à la quinupristine/dalfopristine chez les bactéries provenant des humains.

### **La résistance à la nouséothricine chez *Escherichia coli***

Witte (32) a pu montrer, dans l'ancienne Allemagne de l'Est, la façon dont la résistance à la nouséothricine, un médicament utilisé uniquement pour les animaux, est passée des animaux aux humains. La nouséothricine a été utilisée comme stimulateur de croissance de 1983 à 1990, en remplaçant l'emploi semblable de l'oxytétracycline. La résistance à la nouséothricine chez les *Enterobacteriaceae* des humains et des animaux était négligeable en 1983. Deux années plus tard, la résistance (au moyen du gène de l'acétylase de la streptothricine encodé dans les transposons) a été trouvée chez *E. coli*, provenant de l'intestin de porcs et de produits carnés. En 1990, la résistance à la nouséothricine s'était diffusée chez *E. coli* provenant de l'intestin des éleveurs de porcs, de leur famille, des citoyens des collectivités municipales et de malades souffrant d'infections du tractus urinaire. La propagation chez les humains s'est faite sans pression sélective apparente. En 1987, le même déterminant de la résistance était détecté chez d'autres bactéries pathogènes entériques, dont *Shigella*, un organisme qui ne se trouve que chez les humains.

Il y a deux autres exemples dans lesquels les gènes de résistance ont évolué chez les bactéries d'origine animale et ont été transférés directement aux humains, les colonisant et/ou causant des maladies. Une fois ces organismes résistants introduits dans l'environnement des humains, ils ont le potentiel de transférer leurs mécanismes de résistance à d'autres souches humaines. Les ERV sont les exemples par excellence de ce type d'événement et les entérocoques résistants à la streptogramine représentent un autre exemple, plus récent, de ce problème.

### **Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)**

Les entérocoques se trouvent normalement chez les humains, avec une plus forte concentration dans le gros intestin (33). On les trouve aussi dans l'eau, le sol, les aliments, une variété d'autres animaux et dans l'environnement inanimé des hôpitaux. Les entérocoques sont des agents pathogènes opportunistes bien connus pour leur résistance aux médicaments antimicrobiens. On les retrouve couramment chez des patients qui ont reçu de multiples traitements d'antimicrobiens et qui ont été hospitalisés pendant des périodes prolongées. La résistance à la vancomycine des entérocoques a été signalée pour la première fois en 1969, mais elle n'est apparue comme un problème qu'à partir des années 1990 (34–37). Depuis, ce type de résistance s'est répandu dans de nombreux pays (38–50).

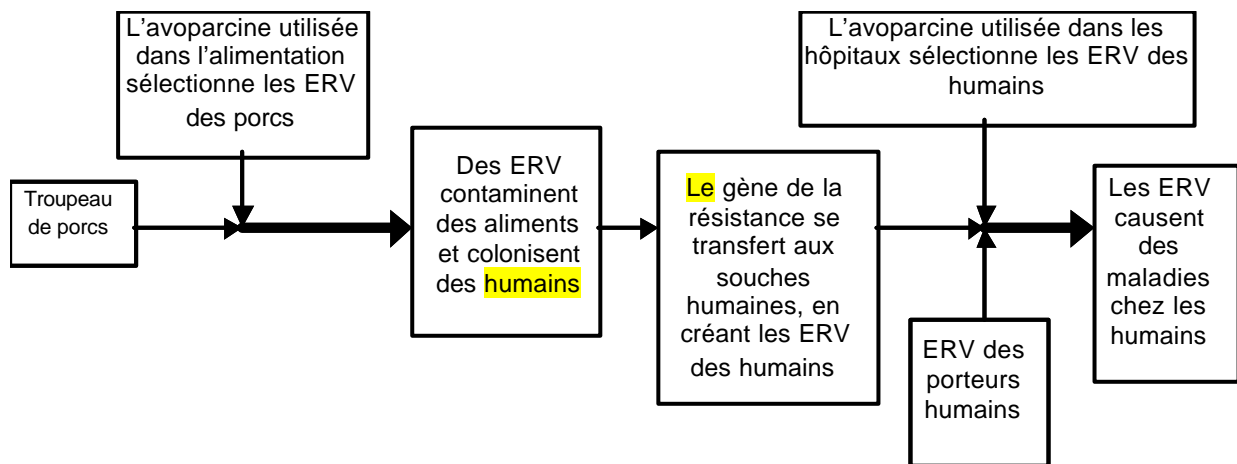
Les ERV des humains sont reliés à l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation, par l'utilisation de l'avoparcine comme stimulateur de croissance chez les porcs et la volaille. L'avoparcine est un antimicrobien glycopeptidique lié à la vancomycine et il a été utilisé dans la nourriture des animaux de 1974 à 1997 (51) en Europe et dans d'autres régions, mais pas en Amérique du Nord. Les études épidémiologiques chez les animaux ont montré que l'utilisation de l'avoparcine sélectionnait l'ERV (52).

Les ERV provenant des animaux peuvent coloniser les humains, au moins brièvement (53). Bien qu'il soit possible que certaines souches animales soient pathogéniques chez les humains, il est plus probable que les effets de la résistance provenant des animaux soient indirects. Cet effet indirect est décrit à la figure 2.4. Dans ce scénario hypothétique, les entérocoques résistants à la vancomycine sont introduits dans un troupeau de porcs. Les animaux sont nourris avec un antimicrobien stimulateur de croissance, l'avoparcine, qui sélectionne la souche résistante. Comme cela a été indiqué, l'utilisation de l'avoparcine n'a

jamais été approuvée au Canada, mais ce médicament a été abondamment utilisé en Europe et ailleurs. Dans ce cas, l'effet sur la santé humaine est indirect, parce que les ERV des porcs ne sont pas, en eux-mêmes, des bactéries pathogènes pour les humains. Ils peuvent plutôt agir comme donneurs de gènes résistant à la vancomycine aux souches humaines d'entérocoques, qui peuvent être des agents pathogènes pour les humains sous la pression sélective du traitement des humains par la vancomycine. Comme cela est indiqué, les ERV peuvent également être introduits par des porteurs humains.

L'épidémiologie des ERV chez les humains varie, selon la région géographique, dont le Canada (54-56), et pour cette raison, des questions demeurent irrésolues au sujet du rôle de l'utilisation de l'avoparcine chez les animaux et des problèmes des ERV chez les humains. Par exemple, en Europe, où l'on a beaucoup utilisé l'avoparcine, un humain porteur asymptomatique est courant dans la collectivité, mais les épidémies hospitalières d'ERV sont rares (57). Toutefois, en Amérique du Nord, où la vancomycine n'était pas utilisée, on trouve des ERV presque exclusivement dans le contexte hospitalier, où ils représentent un sérieux problème. La propagation des ERV se produit dans et entre les hôpitaux (58). Plus de 25 % des entérocoques isolés des unités de soins intensifs dans le système National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sont résistants à la vancomycine. Dans deux séries récentes de cas, les ERV composaient 40 % de toutes les bactériémies entérocoquiques et 67 % de toutes les bactériémies d'*Enterococcus faecium* (59-61).

Figure 2.4. Effet indirect : bactéries commensales résistantes sélectionnées par l'utilisation d'antimicrobiens, avec un transfert du gène de résistance à un agent pathogène humain, par exemple, des entérocoques du porc résistant à la vancomycine



Des preuves solides indiquent que l'utilisation de l'avoparcine chez les animaux a joué un rôle important dans les problèmes des ERV en Europe. Dans les années 1990, après que l'on a reconnu que les ERV étaient un problème, les chercheurs européens les ont isolés à partir des animaux de fermes et de la viande, ainsi que d'adultes vivant dans les collectivités (62-64). Au début des années 1990, l'utilisation de glycopeptide chez les animaux dépassait de 500 à 1 000 fois l'utilisation chez les humains (65). Après l'interdiction de l'avoparcine en Europe, en 1997, la prévalence de la résistance à la vancomycine a diminué substantiellement parmi les entérocoques des porcs, de la volaille, de la viande et des humains (51, 66). Les

résultats des études de typage moléculaire correspondent à l'hypothèse d'une contribution des animaux aux ERV des humains (67).

Qu'en est-il de l'Amérique du Nord? Ici, le rôle de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux est moins clair. Le problème des ERV dans les hôpitaux nord-américains est survenu au moment où les conditions étaient favorables à la propagation d'un vigoureux agent pathogène d'origine fécale multirésistant aux médicaments. La vancomycine a été utilisée de manière beaucoup plus intensive qu'en Europe (65). De multiples études de cas-témoins et de cohortes ont démontré que les facteurs de risque de colonisation et d'infection par les ERV incluent une gravité accrue de la maladie sous-jacente, la présence de mécanismes envahissants, l'utilisation d'antibiotiques et la longueur du séjour à l'hôpital ainsi qu'une colonisation antérieure par des ERV (38, 49, 64, 57-61). La dialyse rénale, la transplantation et les patients en oncologie sont couramment affectés. Dernièrement, des études ont aussi démontré que la « pression de la colonisation », soit le nombre d'autres patients colonisés auxquels chaque malade est exposé, est aussi une puissante variable explicative de la colonisation (58).

L'utilisation de l'avoparcine dans d'autres parties du monde a-t-elle contribué aux problèmes des ERV en Amérique du Nord? Elle y a fort probablement contribué, bien que nous ne puissions jamais le savoir avec exactitude. Les ERV peuvent facilement se répandre par les voyages internationaux ou des produits alimentaires importés. Une fois introduits en Amérique du Nord, l'utilisation intensive de la vancomycine dans les hôpitaux et les autres facteurs de risque mentionnés ci-dessus pourraient rapidement sélectionner ces souches. Il est clair que le problème des ERV en médecine humaine est attribuable à une grande variété de facteurs et des preuves solides indiquent que l'utilisation de l'avoparcine avec les animaux destinés à l'alimentation dans un certain nombre de pays du monde est l'un de ces facteurs (68). Les ERV sont un bon exemple de la dimension mondiale du problème de la résistance aux antimicrobiens.

### **Résistance à la quinupristine/dalfopristine**

La quinupristine/dalfopristine est une nouvelle combinaison d'un antimicrobien du type streptogramine, qui sera utile pour traiter les patients hospitalisés ayant des bactériémies à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Bien que les streptogramines n'aient pas été utilisées antérieurement dans le contexte des hôpitaux, un composé mélangé connexe, la virginiamycine, a été utilisée en Europe et en Amérique du Nord pendant de nombreuses années comme additif alimentaire afin d'améliorer la croissance des animaux destinés à l'alimentation ou pour prévenir des maladies. On a isolé de grands nombres d'*E. faecium* résistant à la virginiamycine à partir des fèces d'animaux destinés à l'alimentation. Ils étaient aussi résistants à la quinupristine/dalfopristine, indiquant une résistance croisée entre la virginiamycine et la quinupristine/dalfopristine. Jensen et coll. (69) ont donné la preuve de l'occurrence des mêmes gènes de résistance dans des isolats d'origine animale et humaine d'*E. faecium* résistant à la streptogramine.

## **Conclusion**

Les animaux destinés à l'alimentation sont d'importants réservoirs de maladies d'origine alimentaire ou hydrique causées par *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* et d'autres bactéries. Des milliers de cas de personnes infectées se produisent annuellement au Canada. La résistance aux antimicrobiens survient dans nombre de ces

infections et elle constitue un problème pour la santé humaine lorsque les traitements antimicrobiens échouent, sont retardés ou deviennent plus coûteux. La présence de la résistance aux antimicrobiens peut aussi accroître le nombre, la durée et la gravité de ces infections, par comparaison avec leurs contreparties sensibles. On connaît de bons exemples d'effets directs (p. ex., *Salmonella*, *Campylobacter* résistants) et indirects (p. ex., *Enterococcus*, *E. coli*) de la résistance sur la santé humaine. Ces exemples montrent la nature du problème de la résistance en rapport avec l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. L'ampleur de ce problème fait l'objet du chapitre 6, où l'on étudie plus en détail la qualité des preuves et des méthodes utilisées pour estimer l'ampleur du risque pour la santé humaine.

## Références

1. Santé Canada, «Maladies à déclaration obligatoire en direct : campylobactériose», 1996. [http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/diseases/camp\\_f.html](http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/diseases/camp_f.html) (consulté le 7 mai 2002)
2. Santé Canada, «Maladies à déclaration obligatoire en direct : incidence des maladies à déclaration obligatoire par année, 1986-1998», sept. 2000. [http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/c\\_time\\_f.html](http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/c_time_f.html) (consulté le 7 mai 2002)
3. P. S. Mead, L. Slutsker, V. Dietz, L. F. McCaig, J. S. Breeze, C. Shapiro et coll., «Food-related illness and death in the United States», *Emerg Infect Dis*, vol. 5, n° 5, p. 607-625.
4. C. M. Schroeder, C. Zhao, C. DebRoy, J. Torcolini, S. Zhao, D. G. White, D. D. Wagner, P. F. McDermott, R. D. Walker, J. Meng, «Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* 0157 isolated from humans, cattle, swine, and food», *Appl Environ Microbiol*, vol. 68, n° 2, févr. 2002, p. 576-581.
5. E. C. D. Todd, «Preliminary estimates of costs of foodborne disease in Canada and costs to reduce salmonellosis», *J Food Prot*, vol. 52, n° 8, 1999, p. 586-594.
6. C. Poppe, M. Ayroud, G. Ollis, M. Chirino-Trejo, N. Smart, S. Quesy, P. Michel, «Tendance de la résistance antimicrobienne de la *Salmonella* isolée d'animaux et de sources animales au Canada, 1994-1997», *Microb Drug Resist*, vol. 7, n° 2, 2001, p. 197-212.
7. 1999 National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) Working Group, *National antimicrobial resistance monitoring system for enteric bacteria 1999 annual report*, 1999.
8. J. Farber, D. Medeiros et coll., «Quinolone resistance among clinical and food isolates of *Campylobacter* spp. Abstract T064», 43<sup>e</sup> Assemblée annuelle de la Fédération canadienne des sociétés de biologie, Ottawa, Ontario, juin 2000.
9. M. N. Alekshun, S. B. Levy, «The *mar* regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic insults», *Trends Microbiol*, vol. 7, 1999, p. 410-413.
10. S. B. Levy, «Antibacterial household products: cause for concern», *Emerg Infect Dis*, vol. 7, 2001, p. 512-515.
11. F. M. Aarestrup, A. M. Seyfarth, H. D. Emborg, K. Pedersen, R. S. Hendriksen et F. Bager, «Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 45, 2001, p. 2054-2059.
12. J. F. Prescott, J. D. Baggot et R. D. Walker, *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, (3<sup>e</sup> éd.), Ames, Iowa State University Press, 2000, 796 p.
13. J. C. Chee-Sanford, R. I. Aminov, I. J. Krapac, N. Garrigues-Jeanjean, R. I. Mackie, «Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities», *Appl Environ Microbiol*, vol. 67. 2001, p. 1494-1502.
14. A. H. Linton, «Antibiotic resistance : the present situation reviewed», *Vet Rec.*, R 23, vol. 100, n° 17, 1997, p. 354-60.
15. M. Barza, «Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals», *Clin Infect Dis*, 1<sup>er</sup> juin 2002, 34 Suppl 3, p. S123-125.
16. R. A. Kuschner, A. F. Trofa, R. J. Thomas et coll., «Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent», *Clin Infect Dis*, vol. 21, n° 3, sept. 1995, p. 536-541.
17. S. D. Holmberg, S. L. Solomon, P. A. Blake, «Health and economic impacts of antimicrobial resistance», *Rev Infect Dis*, vol. 9, n° 6, nov. 1997, p. 1065-1078.
18. M. Helms, P. Vastrup, P. Gerner-Smidt, K. Molbak, «Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* Typhimurium», *Emerg Infect Dis*, vol. 8, n° 5, 2002, p. 490-495.
19. L. A. Lee, N. D. Puhr, E. K. Maloney et coll., «Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990», *J Infect Dis*, vol. 170, n° 1, juill. 1994, p. 128-134.
20. K. Travers, M. Barza, «Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria», *Clin Infect Dis*, 34 Suppl, vol. 3, 2002, p. S131-134.
21. M. Barza, K. Travers, «Excess infections due to antimicrobial resistance: the "Attributable Fraction"», *Clin Infect Dis*, 4 Suppl, vol. 3, 2002, S126-130.

22. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, R. C. Clarke, W. D. Black, R. M. Friendship, «Associations among antimicrobial drug treatments and antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* of swine on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada», *Prev Vet Med*, vol. 34, 1998, p. 283-305.
23. D. C. Hooper, «Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance», *Emerg Infect Dis*, vol. 7, n° 2, mars 2001, p. 337-341.
24. K. E. Smith, J. M. Besser, C. W. Hedberg, F. T. Leano, J. B. Bender, J. H. Wicklund, B. P. Johnson, K. A. Moore, M. T. Osterholm, «Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998 Investigation Team», *N Engl J Med*, vol. 340, n° 20, mai 1999, p. 1525-1532.
25. P. F. McDermott, S. M. Bodeis, L. L. English, D. G. White, R. D. Walker, S. Zhao, S. Simjee, D. D. Wagner, «Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* evolves rapidly in chickens treated with fluoroquinolones», *J Infect Dis*, vol. 185, 2002, p. 837-840.
26. Y. Wang, W. M. Huang, D. E. Taylor, «Cloning and nucleotide sequence of the *Campylobacter jejuni* gyrA gene and characterization of quinolone resistance mutations», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 37, n° 3, 1993, p. 457-463.
27. C. Poppe, N. Smart, R. Khakhria, W. Johnson, J. Spika, J. Prescott, «*Salmonella typhimurium* DT 104: a virulent and drug-resistant pathogen», *Can Vet J*, vol. 39, n° 9, sept. 1998, p. 559-565.
28. J. S. Spika, S. H. Waterman, G. W. Hoo et coll., «Chloramphenicol-resistant *Salmonella newport* traced through hamburger to dairy farms: a major persisting source of human salmonellosis in California», *N Engl J Med*, vol. 316, n° 10, mars 1987, p. 565-570.
29. M. N. Swartz, «Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin», *Clin Infect Dis*, 34 Suppl, vol. 3, 2002, p. S111-22.
30. O. M. Radostits, «The use of antimicrobials in beef cattle health management and production and the development of antimicrobial resistant pathogens and their transfer to humans causing disease which is difficult to treat», *The Bovine Proceedings*, n° 32, sept. 1999, p. 75-110.
31. T. F. O'Brien, «Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else», *Clin Infect Dis*, 34 Suppl, vol. 3, 2002, p. S78-84.
32. W. Witte, «Medical consequences of antibiotic use in agriculture», *Sci*, vol. 279, fév. 1998, p. 996-997.
33. C. Chenoweth et D. Schaberg, «The epidemiology of enterococci», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 9, 1990, p. 80-89.
34. B. E. Murray, «Vancomycin-resistant enterococci», *Am J Med*, vol. 102, n° 3, mars 1997, p. 284-293.
35. J. W. Gray et S. J. Pedler, «Antibiotic-resistant enterococci», *J Hosp Infect*, vol. 21, 1992, p. 1-14.
36. H. P. Endtz, N. van den Braak, H. Verbrugh et A. van Belkum, «Vancomycin resistance: status quo and quo vadis», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 18, n° 10, oct. 1999, p. 683-690.
37. G. M. Eliopoulos, «Increasing problems in the therapy of enterococcal infections», *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 12, 1993, p. 409-412.
38. S. M. Budavari, G. L. Saunders, L. D. Liebowitz et coll., «Emergence of vancomycin-resistant enterococci in South Africa [letter]», *S Afr Med J*, vol. 87, n° 11, nov. 1997, p. 1557.
39. R. C. Zanella, F. Valdetaro, M. Lovgren et coll., «First confirmed case of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with vanA phenotype from Brazil: isolation from a meningitis case in Sao Paulo», *Microb Drug Resist*, vol. 5, n° 2, 1999, p. 159-162.
40. J. M. Bell, J. C. Paton et J. Turnidge, «Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Australia: phenotypic and genotypic characteristics of isolates», *J Clin Microbiol*, vol. 36, n° 8, août 1998, p. 2187-2190.
41. F. Allerberger, C. Lass-Flörl, M. P. Dierich et coll., «Vancomycinresistente enterokokken in Österreich [Vancomycin-resistant enterococci in Austria]», *Wien Klin Wochenschr*, vol. 109, n° 9, mai 1997, p. 312-320.
42. A. Kjerulf, L. Pallesen, H. Westh, Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. *APMIS*, vol. 104, n° 6, juin 1996, p. 475-479.
43. E. Torell, H. Fredlund, E. Tornquist et coll., «Intrahospital spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Sweden», *Scand J Infect Dis*, vol. 29, n° 3, 1997, p. 259-263.
44. K. G. Bhat, C. Paul et N. C. Ananthakrishna, «Drug resistant enterococci in a south Indian hospital», *Trop Doct*, vol. 28, n° 2, avr. 1998, p. 106-107.
45. H. C. Hanger, A. Sidwell, J. Aitken et M. Brett, «Vancomycin-resistant enterococci in New Zealand [letter; commentaires]», *N Z Med J*, vol. 112, n° 1095, sept. 1999, p. 347-348.
46. M. Dan, F. Poch, L. Leibson et coll., «Rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci among high-risk patients in an Israeli hospital», *J Hosp Infect*, vol. 43, n° 3, nov. 1999, p. 231-238.
47. R. Son, F. Nimita, G. Rusul et coll., «Isolation and molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Malaysia», *Lett Appl Microbiol*, vol. 29, 1999, p. 118-122.
48. M. E. Marin, J. R. Mera, R. C. Arduino et coll., «First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina», *Clin Infect Dis*, vol. 26, 1998, p. 235.
49. A. Samet, M. Bronk, A. Hellmann et J. Kur, «Isolation and epidemiological study of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from patients of a haematological unit in Poland», *J Hosp Infect*, vol. 41, n° 2, fév. 1999, p. 137-143.
50. van der Auwera, N. Pensart, V. Korten et coll., «Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci», *J Infect Dis*, vol. 173, n° 5, mai 1996, p. 1129-1136.

51. I. Klare, D. Badstubner, C. Konstabel et coll., «Decreased incidence of vanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry», *Microb Drug Resist*, vol. 5, n° 1, 1999, p. 45-52.
52. F. Bager, M. Madsen, J. Christensen et F. M. Aarestrup, «Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms», *Prev Vet Med*, vol. 31, 1997, p. 95-112.
53. T. L. Sorensen, M. Blom, D. L. Monnet, N. Frimodt-Moller, R. L. Poulsen et F. Espersen, «Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork», *N Engl J Med*, vol. 345, 2001, p. 1161-1166.
54. H. Goossens, «Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe», *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 19, n° 8, août 1998, p. 546-551.
55. M. Armstrong-Evans, M. Litt, M. A. McArthur et coll., «Control of transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a long-term-care facility», *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 20, n° 5, mai 1999, p. 312-317.
56. A. J. McGeer et D. E. Low, «Vancomycin-resistant enterococci», *Semin Resp Infect*, vol. 15, n° 4, déc. 2000, p. 314-326.
57. H. A. Elsner, I. Sobottka, H. H. Feucht et coll. «*In vitro* susceptibilities of enterococcal blood culture isolates from the Hamburg area to ten antibiotics», *Chemother*, vol. 46, n° 2, mars 2000, p. 104-110.
58. T. M. Coque, J. F. Tomayko, S. C. Rieke et coll., «Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 40, n° 11, nov. 1996, p. 2605-2609.
59. Hospitals Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, «National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999», *Am J Infect Control*, vol. 27, n° 6, juin 1999, p. 520-532.
60. V. Stosor, L. R. Peterson, M. Postelnick et G. A. Noskin, «*Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference?», *Arch Intern Med*, vol. 158, n° 5, mars 1998, p. 522-527.
61. J. M. Garbutt, M. Ventrapragada, B. Littenberg et L. M. Mundy, «Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia», *Clin Infect Dis*, vol. 30, n° 3, mars 2000, p. 466-472.
62. H. Kruse, B. K. Johansen, L. M. Rorvik et G. Schaller, «The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant enterococcus species in Norwegian poultry and swine production» *Microb Drug Resist*, vol. 5, n° 2, 1999, p. 135-139.
63. C. Wendt, C. Krause, L. U. Xander et coll., «Prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococci in various population groups in Berlin, Germany», *J Hosp Infect*, vol. 42, n° 3, juill. 1999, p. 193-200.
64. H. P. Endtz, N. van den Braak, A. van Belkum et coll., «Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands», *J Clin Microbiol*, vol. 35, n° 12, déc. 1997, p. 3026-3031.
65. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), JETACAR literature review, «Antibiotic resistance in animal enteric bacteria and human disease - a review of the scientific literature, 1998», Australia, Department of Health and Aged Care, 1998.
66. F. M. Aarestrup, A. M. Seyfarth, H. D. Emborg, K. Pedersen, R. S. Hendriksen et F. Bager, «Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 45, 2001, p. 2054-9.
67. A. M. Hammerum, V. Fussing, F. M. Aarestrup, H. C. Wegener, «Characterization of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* isolates from humans, chickens and pigs by RiboPrinting and pulsed-field gel electrophoresis», *J Antimicrob Chemother*, vol. 45, 2000, p. 677-80.
68. R. J. Willems, J. Top, N. van den Braak, A. van Belkum, D. J. Mevius, G. Hendriks, M. van Santen-Verheuevel, J. D. van Embden, «Molecular diversity and evolutionary relationships of Tn1546-like elements in enterococci from humans and animals», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 43, n° 3, mars 1999, p. 483-912.
69. L. B. Jensen, A. M. Hammerum, F. M. Aarestrup et coll., «Occurrence of satA and vgb genes in streptogramin-resistant *Enterococcus faecium* isolates of animal and human origins in the Netherlands», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 42, n° 12, déc. 1998, p. 3330-3331.

# Contrôle de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine

## Points essentiels

- Parmi les infections communautaires, la résistance est très importante pour les maladies respiratoires (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*), entériques et transmises sexuellement (p. ex., *Neisseria gonorrhoeae*)
- Dans les hôpitaux, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) et les bactéries Gram négatif multirésistantes aux médicaments sont de sérieux problèmes
- La résistance contribue à une morbidité et à une mortalité accrues, à des coûts des soins de santé plus élevés et à une utilisation plus grande de nouveaux médicaments
- Chez les humains, l'accès aux médicaments antimicrobiens est contrôlé par le système d'ordonnance; au Canada, les médecins ne profitent pas de la vente des antimicrobiens
- Les initiatives canadiennes pour contrôler la résistance incluent la surveillance, la formation, la prévention des infections et la réduction de la consommation des antimicrobiens

Contrairement à la résistance chez les agents zoopathogènes entériques, la résistance à la plupart des infections bactériennes non entériques des humains (p. ex., respiratoire, dermique, génito-urinaire) est presque entièrement attribuable à l'utilisation d'antimicrobiens chez les humains. Ces infections constituent d'importants problèmes de santé humaine au Canada et à l'étranger. Ce chapitre a pour but de passer brièvement en revue les principaux problèmes et efforts pour contrôler la résistance aux antimicrobiens dans le secteur des soins de santé humaine, en vue de compléter les développements consacrés à l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation, ailleurs dans ce rapport. Il donne aussi la possibilité d'identifier les leçons de la médecine humaine qui peuvent s'appliquer à l'usage des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

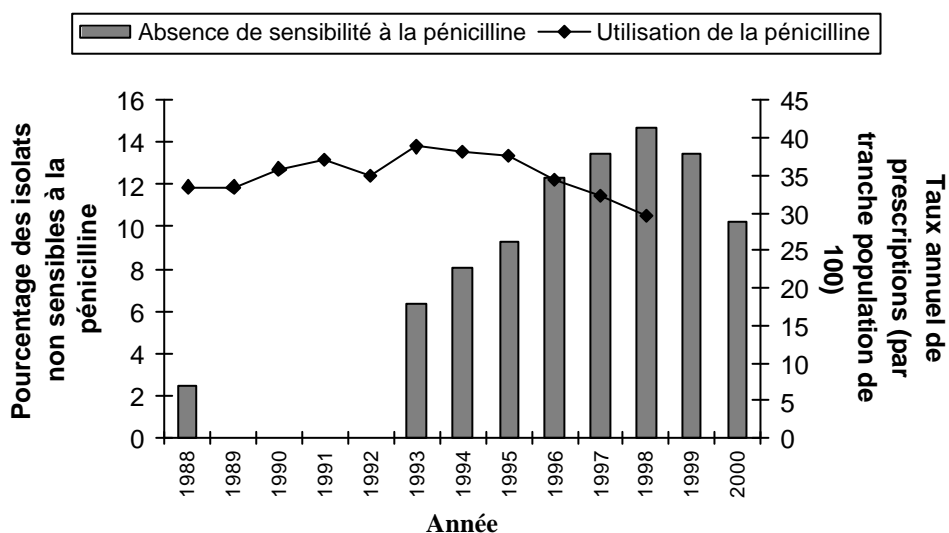
Au cours de la dernière décennie, il y a eu une augmentation sans précédent du taux d'évolution et de propagation de la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes

qui se trouvent dans les milieux communautaires et hospitaliers. Aux États-Unis, environ 75 % des ordonnances prescrivant des médicaments antimicrobiens sont destinées au traitement de cinq infections respiratoires aiguës : otite moyenne, sinusite, pharyngite, bronchite et infections des voies respiratoires supérieures (1). Les ordonnances pour les rhumes, les infections des voies respiratoires supérieures et les bronchites représentent une grande partie de l'utilisation « inutile » de médicaments antimicrobiens. Ces conditions ont une étiologie à prédominance virale et les traiter avec des antimicrobiens n'a pas un effet clinique marquant (2). Dans le milieu hospitalier, l'apparition et la propagation de bactéries pathogènes multirésistantes aux médicaments (MRM) est un sérieux problème.

## Principaux problèmes

Le problème communautaire le plus important est l'augmentation de la prévalence de la résistance antimicrobienne chez les bactéries pathogènes des maladies respiratoires, entériques (traitée au chapitre 2) et transmises sexuellement, dont la plupart sont sans relation avec les animaux. *Streptococcus pneumoniae* est la plus importante cause de méningite bactérienne, d'otite moyenne, de sinusite et de pneumonie d'origine communautaire. Même si la menace de *S. pneumoniae* MRM (PMRM) a été identifiée pour la première fois dans les années 1970, vers la fin des années 1990, la résistance de cet agent pathogène respiratoire s'était nettement accrue. Au Canada, les taux ont augmenté, passant de < 2 % dans les années 1980 à > 12 % vers la fin des années 1990 (figure 3.1).

Figure 3.1. La prévalence de la résistance des pneumocoques à la pénicilline au Canada et son association à l'utilisation de la pénicilline (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries et de IMS HEALTH, Canada)

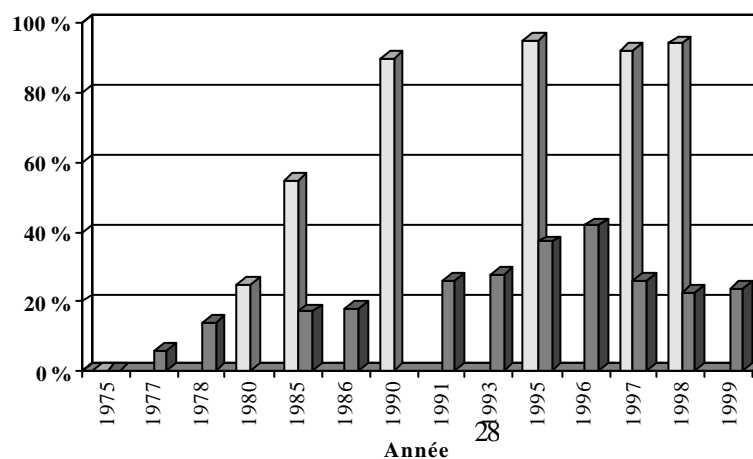


Des données inquiétantes proviennent d'une étude de la surveillance réalisée aux États-Unis, dans laquelle on a trouvé que des souches de *S. pneumoniae* extrêmement résistantes aux effets de la pénicilline se retrouvent maintenant à une fréquence plus élevée que les souches de résistance intermédiaire (32,5 % par opposition à 18 %) (3). La résistance de *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* aux aminopénicillines, comme résultat de la production de  $\beta$ -lactamase, s'est accrue en passant de 0 % dans les années 1970 à > 30 % et > 90 % pour *H. influenzae* et *M. catarrhalis* respectivement, dans les années 1990 (figure 3.2) (4).

Les fluoroquinolones et les céphalosporines sont devenues les thérapies recommandées pour la gonorrhée, à la suite de l'apparition de *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la pénicilline et à la tétracycline, dans les années 1980 et au début des années 1990 (6). *N. gonorrhoeae* résistant à la fluoroquinolone (concentration maximale inhibitrice (CMI) de ciprofloxacine supérieure ou égale à 1,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) est apparu au cours des années 1990 et s'est bien établi dans plusieurs régions (p. ex., Hong Kong, le Japon et les Philippines) (7). Pendant la même période, on a identifié aux États-Unis et au Canada *N. gonorrhoeae* avec une sensibilité réduite à la ciprofloxacine (7).

Dans le contexte hospitalier, on a observé le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) et des bactéries Gram négatif MRM. Ces dernières décennies, on a reconnu dans le monde entier le SARM comme un important pathogène nosocomial. L'apparition et la propagation rapide de cet organisme ont créé de nouveaux défis importants pour la prévention des infections et les services de lutte dans les hôpitaux et autres installations de soins de santé. Au Canada, on a signalé pour la première fois le SARM en 1981 (8). Depuis, on a identifié cet organisme dans de nombreuses installations canadiennes de soins de santé. Un rapport a documenté la propagation interprovinciale rapide d'un clone unique de SARM (9). En Ontario, le Programme de gestion de la qualité – Direction des services de laboratoire, a documenté l'apparition de SARM chez des patients hospitalisés. On a également décrit le SARM d'origine communautaire. Simor et coll. (10) ont rendu compte des résultats de la surveillance effectuée dans des hôpitaux canadiens. Entre janvier 1995 et décembre 1999, on a identifié un total de 4 507 cas infectés ou colonisés par SARM. Le taux de SARM s'est accru chaque année, passant d'une moyenne de 0,95 % d'isolats de *S. aureus* en 1995 à 5,97 % d'isolats en 1999.

Figure 3.2. Fréquence au Canada d'*Haemophilus influenzae* et de *Moraxella catarrhalis* positifs à la  $\beta$ -lactamase. Les colonnes sombres représentent *H. influenzae* et les colonnes claires, *M. catarrhalis* (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries)



## Résultats médicaux

De nombreuses conséquences découlent du développement de la résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes (dont plusieurs s'appliquent aussi aux agents zoopathogènes entériques examinés dans le chapitre précédent). Tout d'abord, le traitement des infections résistantes risque davantage d'échouer. Les patients atteints ont une morbidité et une mortalité accrues, en association avec leurs infections. Par exemple, quatre enfants infectés par SARM dans leur collectivité ont été traités de manière inadéquate avec de la céphalosporine orale et, de ce fait, la thérapie a échoué et ils sont morts (11). Ensuite, le développement de la résistance aux antimicrobiens de première ligne signifie souvent qu'il faut utiliser des médicaments plus coûteux et parfois moins efficaces. Dans la pire situation, avec certaines bactéries pathogènes résistantes, il n'y a pas de solution de rechange efficace. Cela a tout d'abord été le cas avec l'apparition des ERV. De plus, pour les patients hospitalisés, une infection par un agent pathogène résistant est associée à un séjour plus long, à des coûts accrus liés à la prévention de l'infection et à des coûts de laboratoire plus élevés. Kim et coll. (12) ont projeté, en supposant un taux d'infection de 10 % à 20 % par le SARM chez les patients hospitalisés, que les coûts rattachés au SARM atteindraient annuellement de 42 à 59 millions de dollars pour les hôpitaux canadiens. Finalement, la présence de la résistance à un médicament antimicrobien peut accroître l'utilisation d'un autre médicament antimicrobien, ce qui entraînera une autre résistance à ce dernier composé. Par exemple, les options de traitement pour la gestion de sévères infections par SARM sont limitées. Le médicament de choix actuel est la vancomycine. Des taux plus élevés de SARM dans les établissements canadiens de soins de santé pourraient entraîner une utilisation accrue de la vancomycine, qui est à son tour associée à l'apparition de la résistance à la vancomycine chez les entérocoques et le SARM. Même si l'on n'est pas encore parvenu à identifier au Canada *Staphylococcus aureus* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine, ce n'est probablement qu'une question de temps avant que cela ne se produise.

Sans aucun doute, les malades ayant contracté les bactériémies d'ERV ont plus de chance de mourir que ceux ayant contracté les bactériémies entérococciques sensibles à la vancomycine. Cependant, il est également vrai que les cas de bactériémies entérococciques ont une maladie chronique sous-jacente plus sérieuse. Évaluer si le décès est causé par les bactériémies ou par d'autres causes est, dans une grande mesure, subjectif. Les études laissent entendre que les bactériémies d'ERV sont associées à une mortalité plus élevée que les bactériémies entérococciques non d'ERV (13).

## Efforts de contrôle de la résistance chez les bactéries pathogènes des humains

### Canada

Au Canada, l'accès des patients (> 99 %) aux médicaments antimicrobiens est contrôlé par une ordonnance, reçue d'un médecin et remise à un pharmacien, ce dernier fournissant le médicament. Les personnes peuvent aussi importer légalement des médicaments pour leur usage personnel. Au Canada, les médecins ne tirent pas profit de la vente d'antimicrobiens. Il est illégal au Canada de faire de la publicité pour des antimicrobiens auprès du public, bien que ce soit légal de le faire aux États-Unis, et de nombreux Canadiens sont exposés à ces annonces en ayant accès aux réseaux des États-Unis

Un certain nombre de programmes et d'initiatives sont en cours au Canada pour prévenir et contrôler l'apparition et la propagation de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine, notamment la surveillance, la formation, la prévention des infections et la réduction de la consommation d'antimicrobiens (14, 15). La surveillance effectuée dans les établissements a été renforcée par l'établissement du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN), qui suit les organismes résistants aux antibiotiques (ORA) dans la plupart des installations sentinelles du pays. Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) coordonne les activités et les renseignements concernant la résistance aux antimicrobiens, y compris la surveillance, la prévention des infections et l'utilisation optimale des antimicrobiens (16). Le Programme national d'information sur les antibiotiques (PNIA) est un groupe d'organisations de la santé au Canada qui promeut une utilisation appropriée des antimicrobiens et donne des renseignements aux travailleurs de la santé et aux patients (17).

## Organisation mondiale de la Santé

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) accorde une importance considérable à la résistance aux antimicrobiens. En 2001, elle a publié la *Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens* (18). Cette stratégie vise à promouvoir un usage plus judicieux des antimicrobiens et de souligner la nature mondiale du problème de la résistance. L'OMS recommande d'améliorer la formation des médecins prescripteurs et des pharmaciens, des patients et de la collectivité en général, d'améliorer l'utilisation des directives sur le traitement et des formulaires de traitement, une meilleure gestion des infections par les hôpitaux et un meilleur accès aux laboratoires de diagnostic. D'autres domaines d'intérêts incluent une législation plus sévère, une surveillance plus élevée, un meilleur développement de médicaments et de vaccins ainsi qu'une excellente collaboration internationale pour contenir la propagation de la résistance.

## Europe

D'importants rapports et initiatives concernant la résistance aux antimicrobiens sont apparus récemment en Europe et dans ses États membres, dont, en 1998, le « House of Lords Report of the Standing Medical Advisory Committee » du Royaume-Uni et le rapport de 1999 de la Commission européenne (19-21). Ces rapports attirent l'attention sur la nécessité d'une utilisation prudente des antimicrobiens dans la pratique médicale et font plusieurs recommandations en vue de l'établissement de contrôles plus stricts de la vente, de la fourniture et de la distribution des antimicrobiens, un mode de prescription amélioré, une meilleure utilisation des épreuves de sensibilité, une surveillance et une prévention accrues des infections. Certains pays européens ont pris des mesures pour ralentir le développement de la résistance aux médicaments. Par exemple, en 1999, le Danemark a modifié sa politique de subventionnement des médicaments pour réduire l'usage des fluoroquinolones, du fait de préoccupations relatives à la résistance (22). Récemment, les responsables britanniques de la santé publique ont lancé un programme de formation des patients, intitulé « Antibiotics: Don't Wear Me Out », qui demandait au public de ne pas attendre de son médecin qu'il prescrive des antibiotiques pour des rhumes ou pour la plupart des cas de toux et de maux de gorge (23).

## États-Unis

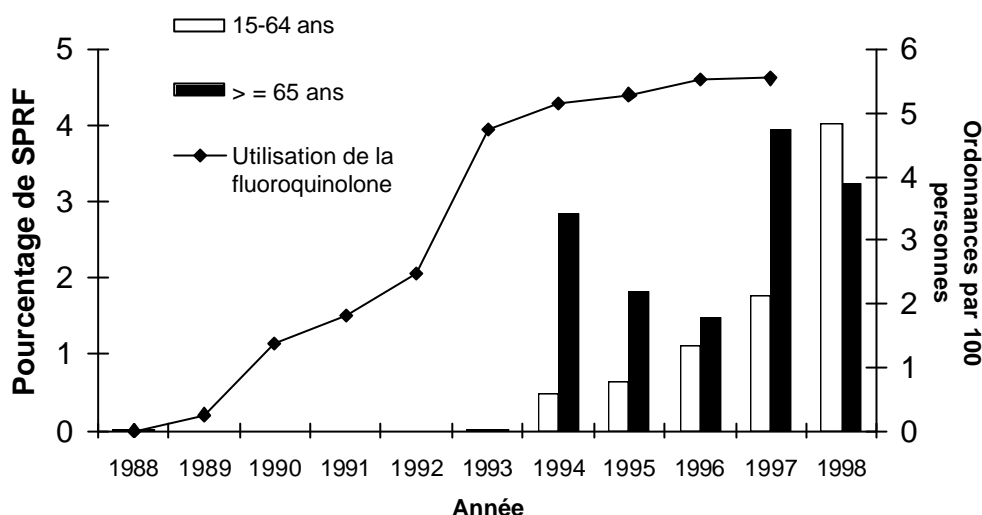
Aux États-Unis, un certain nombre d'organismes de santé publique, dont les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Food and Drug Administration (FDA) et les National Institutes of Health (NIH), ont récemment publié « A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance » (24). C'est un accord des organismes fédéraux sur des mesures visant à traiter de la résistance, mettre l'accent sur la surveillance, la prévention et la lutte, la recherche et le développement de produits. Les mesures prioritaires incluent l'élaboration et la mise en application d'un plan national coordonné concernant la résistance et la surveillance de l'utilisation des médicaments, la prolongation de la durée de vie utile des médicaments antimicrobiens par des politiques sur l'utilisation appropriée et la prévention de la transmission des infections.

### **Analyse : conséquences des efforts de contrôle de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine**

Globalement, la surveillance de la résistance dans le secteur de la santé humaine est fragmentée et généralement inadéquate (25). Au Canada, la situation est un peu meilleure; des programmes imposés de surveillance et d'enquête ont amélioré la compréhension de la sélection et de la propagation de la résistance. Mais le système de données comporte des lacunes. Dans le domaine médical, une bonne partie de la formation professionnelle s'est faite grâce au leadership des spécialistes des maladies infectieuses et des professionnels en prévention des infections. Ces services sont disponibles dans les grands centres du Canada, mais ils ne le sont que sporadiquement dans d'autres établissements de soins de santé. La gestion de l'utilisation d'antimicrobiens dans les hôpitaux est particulière à chaque établissement. Il existe souvent des lignes directrices, mais la conformité des médecins à celles-ci est mesurée de manière non uniforme et rarement mise à exécution. Tout porte à croire que la simple diffusion des lignes directrices est habituellement inefficace, mais des stratégies combinées utilisant une formation par l'entremise d'un site Web, la contribution de guides d'opinion et la supervision et la surveillance permanentes des pratiques peuvent améliorer l'utilisation d'antimicrobiens (25). Les méthodes de prévention des infections demeurent du ressort des organisations gouvernementales et ne sont pas reliées. Le niveau de mise en application des procédures et des pratiques recommandées sur le plan national pour prévenir la propagation des agents pathogènes résistants n'a pas encore été établi. Un contrôle a été intégré aux procédures d'accréditation des établissements.

Les données concernant les volumes bruts d'utilisation d'antimicrobiens sont disponibles au niveau national et, occasionnellement, au niveau provincial. Par exemple, IMS HEALTH, Canada, a fourni une estimation du nombre total d'ordonnances d'antibiotiques délivrées dans les pharmacies canadiennes, d'après un échantillon représentatif de 2 000 pharmacies, stratifiées par province, le type et la taille du magasin. Ces données ont permis aux chercheurs de démontrer comment une utilisation accrue des fluoroquinolones était associée à une résistance accrue de *Streptococcus pneumoniae* envers ces agents (figure 3.3) (26).

Figure 3.3. La prévalence de la résistance à la fluoroquinolone de *Streptococcus pneumoniae* au Canada et son association avec l'utilisation de la fluoroquinolone chez les humains (données provenant du Réseau canadien de surveillance des bactéries)



Les chercheurs ont aussi montré qu'un déclin de l'utilisation dans une catégorie d'antibiotiques est associé à un déclin de la résistance bactérienne à cette même catégorie d'antibiotiques (D.E. Low, données non publiées) (figure 3.1).

Les rapports de laboratoire sur les niveaux de résistance ne sont pas coordonnés, bien que quelques renseignements locaux puissent être à la disposition des praticiens dans certaines zones géographiques. Le secteur pharmaceutique et le leadership de la collectivité universitaire des maladies infectieuses ont encouragé la demande pour davantage de formation professionnelle. Quelques emplacements pilotes dotés de systèmes de soutien intensifs à la disposition des professionnels se sont avérés efficaces, mais aucune initiative importante n'a suivi pour la plupart des compétences. Un rôle de chef de file en formation publique n'a pas été attribué à aucun groupe particulier et il y a des problèmes de compétences fédérale, provinciale et locale. Une coalition nationale d'organismes, soutenue en partie par des ressources pharmaceutiques, a contribué à mieux faire connaître le problème. Des groupes particuliers de professionnels ont aussi apporté leur aide en accroissant la sensibilisation au problème des organismes résistant aux antimicrobiens (souvent appelés « souches multirésistantes »). Des projets de démonstration ont tenté de combiner les formations professionnelle et publique comme base d'une utilisation réduite des antimicrobiens dans la collectivité.

Au cours des cinq dernières années, on a observé une diminution globale de 11 % de l'utilisation d'antimicrobiens dans le contexte des consultations externes (<http://www.ccar-ccra.org/>). Cela peut être en partie attribuable à la formation des médecins à la menace de la résistance aux antimicrobiens et/ou d'une sensibilisation accrue du public, attribuable à l'intérêt considérable et soutenu des médias envers ce problème. Dans le milieu hospitalier, les professionnels de la santé et les patients continuent de faire face à une

prévalence croissante de bactéries pathogènes MDR. Parmi les améliorations importantes apportées figurent la reconnaissance de l'importance des pratiques de prévention des infections et leur adoption en vue de limiter la propagation des agents pathogènes résistants, une reconnaissance accrue de la résistance dans les laboratoires et le signalement de celle-ci.

## Conclusion

Il existe dans le secteur de la santé humaine des problèmes importants liés à la résistance aux antimicrobiens. Des mesures de contrôle mettent l'accent sur la surveillance, la formation, la prévention des infections et la réduction de l'utilisation d'antimicrobiens, tant au sein des collectivités que dans les hôpitaux. Un certain succès a été obtenu, mais il y a encore place à l'amélioration. Les leçons tirées du secteur de la santé humaine pourraient certainement s'appliquer au secteur des animaux destinés à l'alimentation. Elles comprennent la reconnaissance des problèmes par l'entremise de la surveillance, de la formation des vétérinaires et des producteurs concernant les conséquences d'une utilisation inappropriée des antimicrobiens, un meilleur contrôle de leur utilisation, des lignes directrices portant sur de meilleures pratiques et l'amélioration de la capacité des laboratoires privés et publics pour reconnaître et signaler les nouveaux problèmes concernant la résistance.

### Recommandation

1. Poursuivre le soutien d'approches intégrées pour traiter la question de la résistance aux antimicrobiens chez les humains et les animaux, par l'entremise de Santé Canada et d'organisations comme le CCRA.

## Références

1. R. Gonzales, D. C. Malone, J. H. Maselli, M. A. Sande, «Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States», *Clin Infect Dis*, vol. 33, n° 6, 2001, p. 757-762.
2. R. Gonzales, J. F. Steiner, M. A. Sande, «Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians», *JAMA*, vol. 278, 1997, p. 901-904.
3. M. R. Jacobs, S. Bajaksouzian, A. Zilles, G. Lin, G. A. Pankuch, P. C. Appelbaum, «Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 43, 1999, p. 1901-1908.
4. D. E. Low, «Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community», *Clin Infect Dis*, vol. 15, 33 suppl. 3, 2001, p. S206-13.
5. A. Pablos-Mendez, M. C. Raviglione, A. Laszlo, N. Binkin, H. L. Rieder, F. Bustreo, D. L. Cohn, C. S. Lambregts-van Weezenbeek, S. J. Kim, P. Chaulet et P. Nunn, «Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization - International Union against tuberculosis and lung disease working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance», *N Engl J Med*, vol. 338, 1998, p. 1641-1649.
6. Centers for Disease Control and Prevention, «1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases», *Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 47, 1998, p. 1-111.
7. J. S. Knapp, K. K. Fox, D. L. Trees et W. L. Whittington, «Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*», *Emerg Infect Dis*, vol. 3, 1997, p. 33-39.
8. D. E. Low, M. Garcia, S. Callery, P. Milne, H. R. Devlin, I. Campbell, H. Velland, «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Ontario», *Can Dis Wkly Rep*, vol. 7, 1993, p. 249-250.
9. R. S. Roman, J. Smith, M. Walker, S. Byrne, K. Ramotar, B. Dyck, A. Kabani, L. E. Nicolle, «Rapid geographic spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain», *Clin Infect Dis*, vol. 25, 1997, p. 698-705.

10. A. E. Simor, M. Ofner-Agostini, E. Bryce, K. Green, A. McGeer, M. Mulvey, S. Paton, «The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance», *CMAJ*, vol. 165, 2001, p. 21-26.
11. Centers for Disease Control and Prevention, «Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999», *JAMA*, vol. 282, 1999, p. 1123-1125.
12. T. Kim, P. I. Oh, A. E. Simor, «The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals», *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 22, 2001, p. 99-104.
13. M. B. Edmond, J. F. Ober, J. D. Dawson, D. L. Weinbaum, R. P. Wenzel, «Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality», *Clin Infect Dis*, vol. 23, 1996, p. 1234-1239.
14. Office of the Provincial Health Officer, British Columbia, *Antimicrobial Resistance: A Recommended Action Plan for British Columbia*, 2000.
15. Soins de santé de l'Ontario, *La résistance aux antibiotiques : les nouveaux risques et le partenariat comme solution*, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, 2001.
16. Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA), *Comité canadien sur la résistance aux antimicrobiens*, Ottawa, juill. 1999, <http://www.ccar-ccra.org/> (consulté le 7 mai 2002)
17. Programme national d'information sur les antibiotiques, PNA, Toronto, 2000, <http://www.antibiotiques-info.org> (consulté le 7 mai 2002)
18. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens*. OMS, Genève, OMS, <http://www.who.int/emc/amr.html>
19. House of Lords, U.K. (1998). Resistance of antibiotics and other antimicrobial agents. Seventh report of the House of Lords' Select Committee on Science and Technology, 1997-1998. The Stationary Office, London, U.K.
20. Department of Health, U.K., *The path of least resistance. Main report of the Standing Medical Advisory Committee, subgroup on antimicrobial resistance*, Londres, Department of Health, 1998.
21. Commission européenne, *Report of the scientific steering committee on antimicrobial resistance*, mai 1999. [http://europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/index\\_fr.htm](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/index_fr.htm)
22. F. Bager (éd.), *DANMAP 2000*, Copenhague, DANMAP, Danish Zoonosis Centre, Danish Veterinary Laboratory, bulowsvej 27 DK-1790, 2002. *DANMAP*, <http://www.svs.dk>
23. Department of Health, *Antibiotics: don't wear me out*, Londres, janv. 2002. <http://www.doh.gov.uk/antibioticresistance/index.htm> (consulté le 7 mai 2002)
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Food and Drug Administration (US FDA), National Institutes of Health (NIH), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), U.S. Department of Agriculture (USDA), Department of Defense, Department of Veterans Affairs, Environmental Protection Agency (EPA), Health Resources and Services Administration (HRSA), *Antimicrobial resistance: A public action plan to combat antimicrobial resistance*, sept. 2001, <http://cdc.gov/drugresistance/actionplan/index.htm> (consulté le 7 mai 2002)
25. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*, OMS, 2001 <http://www.who.int/emc/amr.htm> (consulté le 7 mai 2002)
26. D. Chen, A. McGeer, J. C. de Azavedo, D. E. Low, «The Canadian bacterial surveillance network, 1999, decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada», *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 233-239.

## Réglementation et distribution des médicaments antimicrobiens en vue de leur utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation

### Points essentiels

- Avant de permettre la commercialisation des antimicrobiens, Santé Canada en évalue la qualité, l'efficacité et la sécurité pour les animaux et pour les humains
- Certains antimicrobiens ne sont disponibles que sur ordonnance, d'autres sont en vente libre (sauf au Québec)
- Les provinces ont le droit de réglementer plus strictement, mais pas avec plus d'indulgence, la vente de médicaments, une fois ceux-ci approuvés au niveau fédéral
- Les antimicrobiens sont distribués par des vétérinaires, des pharmaciens, des compagnies d'aliments pour le bétail et des points de vente au détail non spécialisés
- Les problèmes à traiter incluent :
  - la nécessité de méthodes et de critères valides afin d'évaluer la sécurité des médicaments à usage vétérinaire, en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens
  - la coordination de la réglementation de l'utilisation d'antimicrobiens par les gouvernements fédéral et provinciaux et par les organismes d'accréditation des vétérinaires
  - l'utilisation d'antimicrobiens sans ordonnance
  - l'importation d'antimicrobiens par des producteurs pour leur « usage personnel », c'est-à-dire le traitement de leurs propres animaux
  - la possibilité d'une utilisation directe illicite avec les animaux d'ingrédients pharmaceutiques importés en vrac
  - la prescription vétérinaire pour l'utilisation non indiquée sur l'étiquette
  - la possibilité du souci de la rentabilité pouvant influencer négativement les modes de prescription

Ce chapitre présente un bref survol de la réglementation, de la distribution et de la vente des antimicrobiens utilisés dans l'élevage des animaux destinés à l'alimentation au Canada. Les méthodes utilisées ou proposées dans d'autres pays, pertinentes à la gestion de la résistance aux antimicrobiens, sont aussi examinées.

## Rôle de réglementation du gouvernement fédéral

Santé Canada réglemente la vente des médicaments au Canada grâce à la *Loi sur les aliments et drogues* et de son Règlement ainsi que de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Pour ce qui est des médicaments pour usage humain, c'est la Direction des produits thérapeutiques (DPT) qui administre surtout ces lois. La Direction des médicaments vétérinaires (DMV), anciennement le Bureau des médicaments vétérinaires, administre principalement ces lois pour les médicaments à usage vétérinaire, dont les antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation. La DMV est responsable des questions de sécurité pour l'alimentation humaine concernant les médicaments à usage vétérinaire.

### Direction des médicaments vétérinaires

Ce programme administre l'évaluation préalable à la mise en marché des médicaments, établit les normes de qualité des médicaments et établit la réglementation des contrôles, limite la disponibilité des médicaments, gère la distribution des médicaments d'urgence, évalue les nouveaux médicaments à utiliser chez les animaux, peut autoriser les fabricants à vendre de nouveaux médicaments de recherche à des chercheurs qualifiés en vue d'effectuer des évaluations cliniques et peut émettre des certificats d'études expérimentales pour que les chercheurs puissent entreprendre des projets expérimentaux avec des médicaments utilisés chez des animaux.

Pour obtenir un Avis de conformité, qui est essentiellement un permis de mise en marché d'un médicament au Canada, la DMV exige que les fabricants soumettent des données et des renseignements au sujet des propriétés suivantes du médicament :

1. la qualité du produit, y compris le processus de fabrication, la chimie, la pureté, la stabilité et d'autres renseignements du même genre;
2. la sécurité pour les animaux, la toxicologie et l'efficacité pour chaque espèce visée, y compris les animaux destinés à l'alimentation et de compagnie;
3. la sécurité pour les humains, la toxicologie, les résidus et d'autres résultats résiduels, comme la résistance aux antimicrobiens, par l'entremise des animaux traités.

Actuellement, il n'existe pas à la DMV de méthodes et de critères particuliers pour évaluer la sécurité pour la santé humaine des médicaments à usage vétérinaire, en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens. Cela s'applique aussi à la sécurité pour les animaux.

### Agence canadienne d'inspection des aliments

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), qui est responsable devant le ministre d'Agriculture et d'Agroalimentaire Canada (AAC), réglemente les produits biologiques à usage vétérinaire et les aliments médicamenteux. En vertu des pouvoirs conférés par la *Loi relative aux aliments du bétail* et son Règlement, l'ACIA administre un programme national des aliments du bétail, qui vérifie que les aliments du bétail fabriqués et vendus au Canada ou importés au Canada sont sûrs, efficaces et étiquetés convenablement.

L'ACIA évalue et approuve les ingrédients à utiliser dans les aliments pour le bétail, à l'exception des médicaments à usage vétérinaire, qui sont la responsabilité de Santé Canada.

## Classification des médicaments au niveau fédéral

Les médicaments à usage vétérinaire sont classés en groupes, d'après une approche de la gestion du risque (figure 4.1) :

1. les médicaments contrôlés sont utilisés pour une thérapie donnée sous le strict contrôle d'un vétérinaire. Ce groupe de médicaments comprend des produits comme les stimulants, les anesthésiques et les sédatifs;
2. les médicaments à usage vétérinaire non inscrits sont ceux qui sont vendus sans ordonnance, comme l'aspirine;
3. les médicaments de l'annexe F sont classés en deux parties :
  - i. la Partie I inclut des médicaments destinés à l'utilisation humaine ou vétérinaire qui demandent l'ordonnance d'un pharmacien, d'un praticien (c.-à-d., un vétérinaire) ou d'un fabricant titulaire d'une licence;
  - ii. la Partie II inclut des médicaments qui peuvent se vendre sans ordonnance lorsqu'ils sont destinés à un usage vétérinaire et sont étiquetés ainsi. Ces médicaments, comme les vitamines ou un sirop contre la toux, sont souvent en vente libre. Lorsqu'ils sont vendus pour une utilisation humaine, ces médicaments nécessitent une ordonnance;
4. aliments médicamenteux : le Recueil des notices sur les substances médicatrices du Canada (RNSM ou NSM) donne la liste des ingrédients médicamenteux (y compris les antimicrobiens) approuvés par Santé Canada pour une utilisation dans les aliments.

Seuls les médicaments ou les combinaisons de médicaments précisément mentionnés dans le RNSM sont permis dans les aliments, à moins d'être accompagnés de l'ordonnance d'un vétérinaire. Tout médicament destiné à l'utilisation dans les aliments doit avoir une désignation « alimentaire » approuvée et porter une identification numérique de la drogue (DIN), attribuée par la DMV. Tout produit médicamenteux n'ayant que des allégations thérapeutiques ne peut servir de stimulateur de croissance, même avec une ordonnance vétérinaire. Toutefois, plusieurs niveaux d'allégations de stimulation de croissance empiètent aussi sur des allégations thérapeutiques (p. ex., RNSM n° 34 - chlortétracycline HCl : allégation 22 pour les dindons « Pour aider à stimuler l'appétit et maintenir le gain de poids... » à 110 mg/kg, par opposition à l'allégation 33 « Pour aider à prévenir la synovite et la sinusite infectieuse chez des dindons », également à 110 mg/kg). Les médicaments, y compris les stimulateurs de croissance, sont approuvés pour une utilisation dans les aliments et inclus dans le RNSM sur la base d'allégations faites par les fabricants du médicament. Une allégation représente une utilisation spécifique, un taux d'utilisation et une formulation du produit pour une substance médicatrice particulière. Une allégation complète spécifie les raisons de l'utilisation, les instructions pour l'alimentation, les mises en garde et les avertissements. Ces renseignements doivent nécessairement apparaître sur l'étiquette et d'après la réglementation fédérale (*Loi relative aux aliments du bétail* et son Règlement) l'étiquette doit apparaître sur chaque paquet ou expédition en vrac du produit final. En général, les « mises en garde » font référence aux questions de sécurité et de santé humaine (p. ex., les délais d'attente pour éviter les résidus) alors que les « précautions » concernent les espèces animales non visées (p. ex., toxicités, interactions).

Puisque la *Loi relative aux aliments du bétail* et son Règlement couvrent l'utilisation d'antimicrobiens dans les aliments pour le bétail, cette utilisation est surveillée par l'ACIA. Les fabricants d'aliments pour le bétail (commerciaux et à la ferme) sont soumis aux inspections de l'Agence. En vertu de certains programmes réglementaires (p. ex., Programme 60), des échantillons d'aliments sont prélevés et dosés périodiquement pour s'assurer du respect des niveaux convenablement approuvés et d'un étiquetage réalisé conformément à la réglementation.

## Rôle de la réglementation des gouvernements provinciaux

Au Canada, chaque province a son propre organisme de contrôle, ainsi que le droit de réglementer plus strictement, mais pas avec plus d'indulgence, la vente de médicaments, une fois ceux-ci approuvés au niveau fédéral. Certaines provinces ont promulgué leur propre législation (tableau 4.1).

### Colombie-Britannique

Les médicaments sont réglementés par la *Pharmacists Act* de la Colombie-Britannique. Le vétérinaire en chef de l'Animal Health Branch of British Columbia's Minister of Agriculture, Fisheries and Food (BCMAFF), administre cette réglementation au nom du BCMAFF. En vertu de la réglementation, le vétérinaire en chef accorde des permis à des points de vente non spécialisés pour la vente de médicaments et/ou de produits biologiques vétérinaires. Le permis peut être accordé à une provenderie pour mélanger et vendre des aliments médicamenteux, à un revendeur d'aliments pour mélanger et vendre des aliments médicamenteux ou à un point de vente au détail pour vendre des médicaments ou des produits biologiques vétérinaires. Le distributeur autorisé est la seule personne qui peut vendre des médicaments. Cette loi réglemente la vente des antimicrobiens et permet aux vétérinaires détenant un permis d'acheter et de vendre des médicaments à usage vétérinaire, s'ils ont une relation vétérinaire-client-patient (RVCP). Cette loi contient aussi des dispositions pour accorder des permis de points de vente au détail à des personnes non spécialisées pour vendre certains médicaments à usage vétérinaire aux producteurs d'animaux destinés à l'alimentation et à des fabricants d'aliments pour le bétail, pour des rations alimentaires médicamenteuses.

### Alberta

Les médicaments sont réglementés par l'*Alberta Livestock Disease Act* et administrés par l'Alberta Department of Agriculture. Des permis peuvent être émis non seulement aux vétérinaires, mais aussi aux titulaires de permis en vertu de la *Veterinary Profession Act* pour vendre uniquement des médicaments en vente libre. La vente de médicaments à usage vétérinaire est limitée aux vétérinaires, aux détenteurs de permis aux points de vente au détail de produits en vente libre et par des aliments médicamenteux préparés conformément à la *Loi relative aux aliments du bétail*.

### Saskatchewan

Il n'y a pas de législation provinciale. En dehors de l'organisme attribuant des permis aux vétérinaires, la province compte sur la réglementation imposée au niveau fédéral par la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement.

## **Manitoba**

Les vétérinaires sont habilités par la *Loi sur la médecine vétérinaire* du Manitoba. La *Loi sur les pharmacies* du Manitoba donne aux vétérinaires le pouvoir de prescrire des médicaments. Il n'y a pas d'autres lois provinciales.

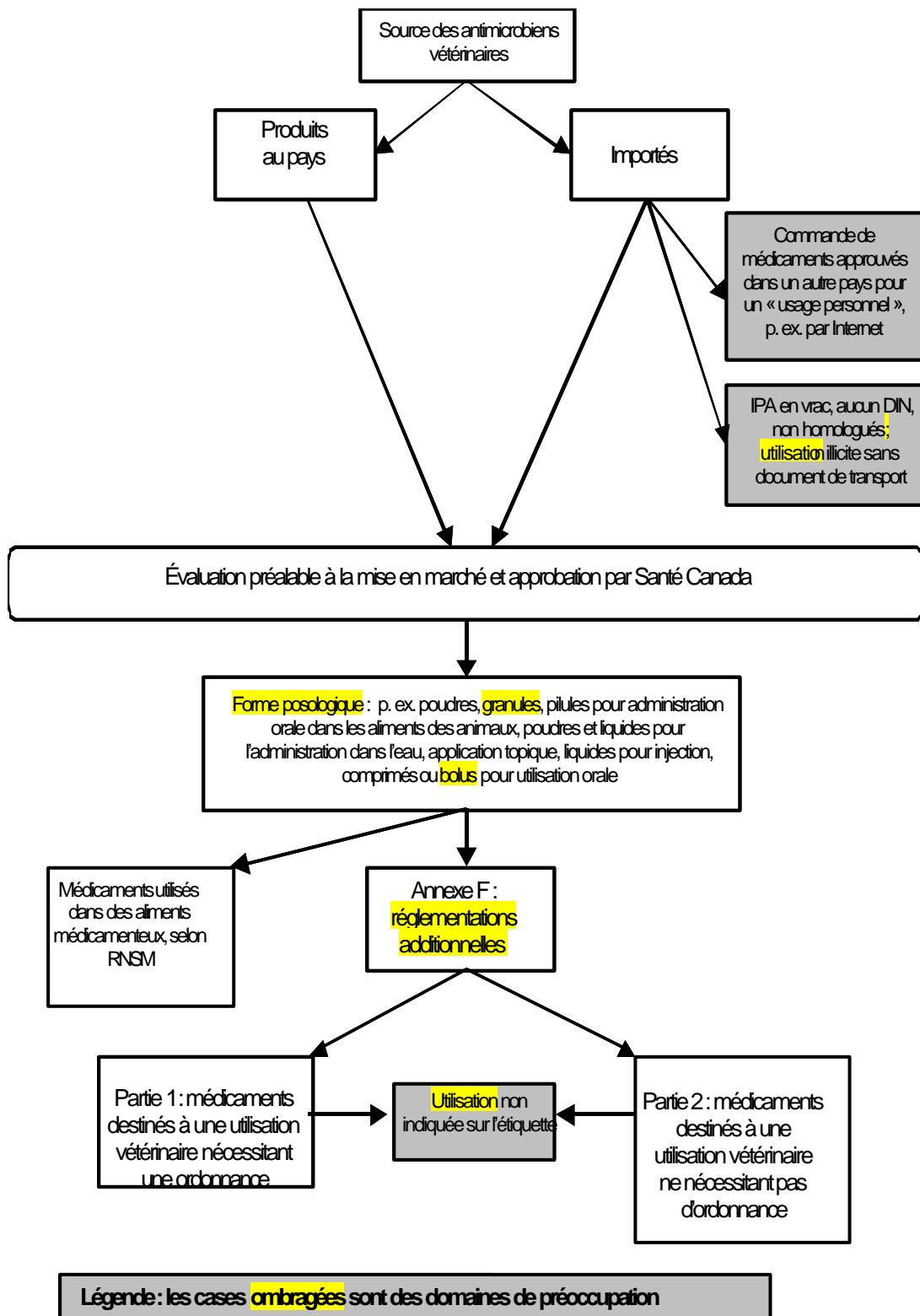
## **Ontario**

Les médicaments en vente libre sont réglementés par la *Loi sur les médicaments pour le bétail* qui est administrée par la Direction des techniques d'élevage, Division de l'agriculture et des affaires rurales, ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario (MAAO). La *Loi sur les médicaments pour le bétail* régit les ventes provinciales de médicaments des produits inscrits par les points de vente au détail autorisés. L'objectif est de contrôler la distribution des médicaments par des personnes autres que des vétérinaires ou des pharmaciens.

## **Québec**

Les médicaments à usage vétérinaire sont réglementés par la *Loi sur la pharmacie*, la *Loi sur les médecins vétérinaires* et la *Loi sur la protection sanitaire, la sécurité et le bien-être des animaux*. Au Québec, la vente de médicaments à usage vétérinaire est limitée aux pharmaciens et aux médecins vétérinaires. La réglementation concernant les modalités et les conditions de la vente de médicaments contient cinq annexes, les trois premières fournissent la liste des médicaments pour les humains et les deux autres, la liste des médicaments pour les animaux. L'annexe IV détermine les médicaments qui ne doivent être vendus que sur ordonnance d'un vétérinaire et l'annexe V, ceux qui doivent se vendre dans le bureau d'un vétérinaire. Des permis peuvent être émis aux personnes qui fabriquent, distribuent et vendent des prémélanges ou des aliments médicamenteux. Un détenteur de permis doit obtenir et détenir une ordonnance vétérinaire pour vendre des aliments médicamenteux. N'importe qui peut préparer des aliments médicamenteux pour ses propres animaux sans détenir un permis, en autant qu'il ne prépare pas plus d'un kilogramme ou d'un litre d'aliment médicamenteux.

Figure 4.1. Comment les antimicrobiens atteignent les animaux destinés à l'alimentation au Canada



## Provinces maritimes

À part les lois régissant les vétérinaires, l'Île-du-Prince-Édouard, le Nouveau-Brunswick et la Nouvelle-Écosse n'ont pas d'autres contrôles en dehors de la réglementation fédérale.

## Terre-Neuve et Labrador

L'association vétérinaire et l'organisme d'attribution des permis réécrivent actuellement la législation et, au cours du processus, tiennent compte d'une augmentation du contrôle des produits pharmaceutiques vétérinaires. Les types de produits à l'étude sont tous ceux figurant à l'annexe F, partie II de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement, à l'exception des préparations anthelminthiques, de tous les vaccins destinés aux animaux et de tous les produits qui seront administrés aux animaux par injection.

Tableau 4.1. Législation provinciale concernant les antimicrobiens vétérinaires

Province	Législation provinciale	Médicaments réglementés	Mesures supplémentaires
Alberta	<i>Alberta Livestock Disease Act</i> et <i>Veterinary Profession Act</i>	Ordonnances et VL <sup>a</sup> (détenteurs de permis)	
Colombie-Britannique	<i>Pharmacists Act</i>	Ordonnances et VL (points de vente non spécialisés et provenderies ou revendeurs)	
Manitoba	<i>Loi sur les pharmacies</i>	Ordonnances de vétérinaires	
Terre-Neuve et Labrador	La législation actuelle est en cours de révision		
Nouveau-Brunswick	<i>An Act Respecting the New Brunswick Veterinary Medical Association</i>		RCVP <sup>b</sup> nécessaire pour délivrer des médicaments sur ordonnance
Nouvelle-Écosse	<i>Veterinary Medical Act</i> et <i>Pharmacy Act</i>		RCVP nécessaire pour délivrer des médicaments sur ordonnance
Ontario	<i>Loi sur les médicaments pour le bétail</i>	VL (points de vente au détail autorisés)	
Île-du-Prince-Édouard	<i>Veterinary Medical Act</i> et <i>Pharmacy Act</i>		RVCP nécessaire pour délivrer des médicaments sur ordonnance
Québec	<i>Loi sur les médicaments à usage</i>	Ordonnances et VL	Permis pour la fabrication et la vente

<i>vétérinaire, Loi sur la pharmacie, Loi sur la protection sanitaire, la sécurité et le bien-être des animaux</i>	d'aliments médicamenteux
--	-----------------------------

<sup>a</sup> En vente libre (VL)

<sup>b</sup> Relation vétérinaire-client-patient

## Distribution

### Médicaments sous forme posologique

Les médicaments antimicrobiens sous forme posologique incluent ceux que Santé Canada a évalués, auxquels un DIN a été attribué et qui sont disponibles sous une forme permettant l'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation. Ils peuvent être distribués de plusieurs manières.

#### ***Sur ordonnance par des vétérinaires praticiens détenant un permis***

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement, les vétérinaires détenant un permis ont le droit de prescrire des antimicrobiens dans le cadre d'une RVCP valide. Les antimicrobiens mentionnés dans l'Annexe F, Partie II, de la *Loi sur les aliments et drogues*, ne sont disponibles que sur ordonnance et incluent, à de rares exceptions près, tous les antimicrobiens homologués d'abord pour une utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation au cours des 20 dernières années. Les vétérinaires ou des pharmaciens munis d'un permis peuvent vendre ces médicaments, sur remise d'une ordonnance.

Les offices provinciaux confèrent des permis aux vétérinaires. Des lois provinciales définissent la pratique de la médecine vétérinaire et imposent des normes professionnelles de conduite dans la pratique quotidienne. Une plainte à l'effet que les modes de prescription d'un vétérinaire peuvent, de quelque manière, mettre en péril la salubrité des aliments, fait éventuellement comparaître le praticien devant un conseil de discipline de ses pairs, qui a le pouvoir de limiter la pratique du vétérinaire.

En général, la législation fédérale dans ce domaine est conçue de manière à protéger la santé des Canadiens et la législation provinciale a pour but d'assurer des services de santé et d'accorder des permis aux praticiens (1). De ce fait, Santé Canada ne réglemente pas la médecine vétérinaire, qui est de compétence provinciale. La réglementation fédérale n'empêche donc pas les vétérinaires d'user de leur discrétion en prescrivant des médicaments (2). Dans certains cas, les vétérinaires font preuve de cette discrétion pour prescrire l'utilisation d'un médicament antimicrobien qui n'est pas indiquée sur l'étiquette (souvent appelé < utilisation non-conforme à l'étiquetage >, comme par exemple, une dose accrue, une durée prolongée d'un traitement ou l'utilisation pour une maladie ou une espèce différente. Généralement, ces traitements sont prescrits lorsqu'aucun médicament ou aucune posologie approuvée n'est efficace pour une espèce ou des conditions données et du fait de la disponibilité limitée de médicaments approuvés pour des espèces mineures (p. ex., moutons, chèvres, lamas). Cette pratique a également répondu au besoin du secteur de l'aquaculture, pour lequel très peu de médicaments sont homologués. Dans le passé, Santé Canada a exercé ses pouvoirs en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* pour limiter la discrétion des

vétérinaires en matière de prescription, en interdisant l'utilisation de certains médicaments chez les animaux destinés à l'alimentation, dans n'importe quelle condition (p. ex., chloramphénicol, 5-nitrofuranes, diéthylstilbestrol). Ces mesures ont été adoptées pour faire en sorte que des résidus de ces médicaments ne se retrouvent pas dans les aliments produits à partir d'animaux. En outre, les producteurs d'animaux destinés à l'alimentation n'ont pas l'autorisation d'entreprendre des traitements non indiqués sur les étiquettes; cela ne peut se faire que sur ordonnance d'un vétérinaire. Les vétérinaires assument la responsabilité de toute réaction négative ou de résidus illicites dans les tissus comestibles des animaux traités.

Une enquête datant de 1990, réalisée par Rescan Consultants au nom du BMV, a trouvé que 76 % des vétérinaires praticiens pensaient que l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, telle qu'elle est pratiquée au Canada, était utile (3). Quatre-vingt quatre pour cent des vétérinaires ont indiqué avoir administré des médicaments non-conforme à l'étiquetage, le plus souvent des antimicrobiens. Soixante-cinq pour cent des vétérinaires ont signalé qu'ils étaient préoccupés par les résidus, lorsque des médicaments étaient utilisés d'une manière non indiquée sur l'étiquette. L'enquête ne comportait pas de questions sur la résistance aux antimicrobiens. Le Comité RAM a été informé que certains vétérinaires praticiens, surtout ceux travaillant dans les grands cabinets de consultation, hésitent maintenant à prescrire des utilisations de médicaments non indiquées sur l'étiquette à cause des préoccupations quant à la responsabilité. Cependant, plusieurs autres vétérinaires prescrivent abondamment des utilisations non indiquées sur l'étiquette de médicaments antimicrobiens.

### ***Distribution de médicaments d'urgence***

On ne peut vendre au Canada de produits non homologués, sauf par la distribution de médicaments d'urgence (DMU) ou par autorisation spéciale pour des études expérimentales, sous la forme de certificats d'études expérimentales. Le programme de la DMU permet aux vétérinaires praticiens d'obtenir des quantités limitées de médicaments non approuvés pour le traitement d'une urgence médicale de sous leur supervision directe. Le Comité a été informé que le volume total des médicaments, surtout les antimicrobiens, entrant dans l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation par les DMU, est minime et provient en partie de la nécessité pour les demandeurs de fournir des données crédibles sur les résidus, la sécurité des humains et des données pharmacologiques.

### ***Antimicrobiens sans ordonnance***

Certains antimicrobiens utilisés pour les animaux destinés à l'alimentation sont vendus à l'acheteur dans des points de vente au détail (on parle souvent de ventes libres), en vertu de la Partie II de l'Annexe F de la *Loi sur les aliments et drogues*. Toutefois, cette pratique peut être interdite par la réglementation provinciale (p. ex., au Québec, où les antimicrobiens ne sont disponibles que sur ordonnance). Ces produits ont un DIN et doivent être clairement étiquetés. Les fournisseurs doivent attirer l'attention sur les indications de l'étiquette, mais ne peuvent prescrire d'utilisation. La situation de vente libre s'applique lorsque les médicaments peuvent être utilisés sans danger avec des animaux destinés à l'alimentation, sans la supervision d'un vétérinaire détenant un permis. S'ils le veulent, les fabricants peuvent permettre la vente de ces médicaments uniquement par l'entremise des vétérinaires. Les antimicrobiens mentionnés dans la liste du RNSM sont permis dans les aliments sans l'ordonnance d'un vétérinaire.

Les antimicrobiens en vente libre disponibles au Canada incluent les antibiotiques injectables (p. ex., l'oxytétracycline, la pénicilline, la tylosine), les antimicrobiens utilisés dans les aliments et dans l'eau (p. ex., la néomycine, la spectinomycine, la lincomycine, l'oxytétracycline, la chlortétracycline, les sulphonamides), les préparations contre la mammite, les bolus contre la diarrhée et les enduits cicatrisants. Le Comité a été informé que le secteur des animaux destinés à l'alimentation perçoit cette voie d'acheminement des antimicrobiens comme étant importante pour la commodité et la fourniture de médicaments pour les animaux.

### ***Médicaments importés « à des fins personnelles »***

En vertu de la législation actuelle, il est possible d'importer des antimicrobiens pour le traitement des animaux d'une personne si :

- le médicament n'est pas offert pour la revente;
- le médicament n'est pas un produit pharmaceutique d'ordonnance (Annexe F, Partie I);
- le médicament porte clairement la mention « pour l'utilisation du vétérinaire seulement ».

Le Comité a été informé que le volume total des antimicrobiens importés en vertu de cette échappatoire est inconnu. On pense toutefois que la plupart des antimicrobiens importés de cette façon sont déjà disponibles au Canada

### ***Médicaments qui ne sont pas sous forme posologique (ingrédients pharmaceutiques actifs)***

Les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) sont définis comme des substances actives pharmaceutiquement, en vrac, qui servent à la formulation des médicaments sous forme posologique (figure 4.1). Il y a peu de restrictions ou de contrôles concernant l'importation et la vente des IPA. Cela a amené à la promotion, la vente et la présentation illégales en vue d'une utilisation comme médicaments à usage vétérinaire d'IPA en vrac. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), c.-à-d., les normes approuvées par le gouvernement qui guident la fabrication des produits, existent pour les médicaments vendus sous forme posologique comme produits. Cependant, il n'existe généralement pas de BPF pour la fabrication des IPA. Les IPA en vrac administrés directement aux animaux contournent le système d'approbation préalable à la mise en marché au Canada prescrit dans la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement. Les IPA ne sont donc pas homologués, n'ont pas de DIN et sont utilisés avec ou sans autre traitement ou reformulation. Une directive d'exécution de la Direction des produits thérapeutiques, en date du 22 février 1999, stipule, comme solution temporaire, que les IPA ne devraient être importés que dans les emplacements désignés d'un fabricant accrédité (4). En outre, à moins d'être importés ou vendus pour un établissement, un pharmacien ou un vétérinaire détenant un permis en vue d'une modification (p. ex. mélange) avant utilisation, les IPA en vrac seront considérés comme des médicaments sous forme posologique, et les BPF, le DIN, l'étiquetage et d'autres dispositions seront appliqués. On ne sait qui, finalement, exécute les dispositions concernant les IPA, et l'efficacité de cette exécution n'est pas claire. Actuellement, toutefois, n'importe qui au Canada peut commander des IPA.

## Publicité

La publicité des médicaments antimicrobiens en vente libre peut s'adresser à toutes les parties intéressées, dont le grand public et les utilisateurs profanes. Toutefois, la publicité portant sur les médicaments antimicrobiens d'ordonnance est surveillée de près. Un Conseil consultatif de publicité pharmaceutique (CCPP) examine toutes les annonces dans les revues médicales. La DMV agit aussi à titre de conseiller et d'organisme-ressource pour le CCPP et peut exiger la suspension de documents publicitaires qui, à son avis, contreviennent à la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement. Les sociétés pharmaceutiques peuvent présenter aux vétérinaires des renseignements sur des produits et des utilisations non prévues sur l'étiquette. Il faut que les renseignements soient présentés dans le contexte d'un échange scientifique, tel que définit par la législation canadienne, qu'elles ne soient pas de nature promotionnelle et qu'elles incluent les données provenant d'études scientifiques valides.

## Exécution

L'exécution des lois et des réglementations concernant l'utilisation des médicaments dans le secteur des animaux destinés à l'alimentation est un problème important, causé en partie par la diversité de l'agriculture canadienne et le grand nombre de fermes.

Les mesures d'exécution en place (certaines ont déjà été mentionnées) incluent les contrôles à la frontière, l'exécution par la DPT et l'ACIA de la *Loi sur les aliments et drogues* et son Règlement, l'exécution provinciale des lois qui régissent la vente des antimicrobiens et la pratique de la médecine vétérinaire, la surveillance des organismes de réglementation professionnelle vétérinaire et les codes volontaires de pratique ou des programmes d'assurance qualité du secteur des animaux destinés à l'alimentation.

## Réglementation et distribution dans d'autres pays

Ces dernières années, quelques pays ont adopté ou sont en train d'élaborer des mesures de réglementation visant à traiter les questions liées à la résistance aux antimicrobiens et les animaux. L'élaboration d'une réglementation en Australie, dans l'Union Européenne et aux États-Unis est d'un intérêt particulier pour le Canada.

### Australie

L'Australie a récemment examiné sa capacité et ses besoins en relation avec la gestion des risques liés à la résistance aux antimicrobiens. En mai 1998, le gouvernement du Commonwealth australien a formé un Joint Expert Technical Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR) pour évaluer les preuves scientifiques de la transmission aux humains de la résistance aux antibiotiques provenant des animaux destinés à l'alimentation et faire des recommandations pour contrôler la propagation de la résistance (5). En septembre 2000, le gouvernement australien a accepté les recommandations du JETACAR et il les met présentement en application.

Le JETACAR a conclu qu'il y a de solides preuves de la transmission de la résistance aux antimicrobiens des animaux aux humains. Il a aussi conclu que les principes utilisés pour gérer la résistance aux antimicrobiens devraient être les mêmes pour les humains et pour les animaux. De l'avis du comité, l'objectif le plus important est de réduire l'utilisation

d'antimicrobiens dans des domaines ou pour des indications où les avantages sont clairs et importants. Plusieurs recommandations se rapportent à la réglementation et peuvent s'appliquer à la situation canadienne :

1. l'Australie devrait adopter une approche conservatrice et ne pas permettre l'utilisation d'antibiotiques dans les aliments (faible dose, utilisation de longue durée), à moins :
  - qu'il n'y ait une efficacité démontrée dans l'élevage du bétail;
  - que les médicaments soient rarement ou jamais utilisés comme agents thérapeutiques systémiques chez les humains ou les animaux, ou ne soient pas considérés comme une thérapie essentielle pour une utilisation chez les humains; et
  - que les médicaments ne réduisent probablement pas l'efficacité de tout autre antibiotique prescrit pour des infections des animaux ou des humains, par le développement de souches résistantes;
2. examiner les médicaments actuels qui ne répondent peut-être pas aux conditions de la recommandation 1 (p. ex., glycopeptides (avoparcine), streptogramines (virginiamycine), macrolides (tylosine) ;
3. accorder un permis à tous les importateurs d'antibiotiques (presque tous les antibiotiques sont importés en Australie) ;
4. définir des seuils de résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes.
5. désigner tous les antibiotiques pour les humains et les animaux comme n'étant disponibles que sur ordonnance;
6. harmoniser les contrôles des états pour les produits chimiques vétérinaires.
7. faire un délit de la prescription d'un produit chimique vétérinaire contraire à une contrainte sur l'étiquette;
8. inclure la sécurité de la résistance microbienne dans les demandes de nouveaux médicaments;
9. établir un groupe consultatif d'experts sur la résistance aux antibiotiques (EAGAR) ayant des responsabilités concernant les analyses du risque des utilisations nouvelles et prolongées d'antibiotiques et pour conseiller les autorités de la réglementation ou autres autorités pertinentes nationales.

## **Communauté Européenne**

Dans la Communauté Européenne (CE), il existe des voies « centralisées » et « décentralisées » ou de « reconnaissance mutuelle » pour l'autorisation des médicaments à usage vétérinaire, y compris les antimicrobiens, qui s'appliquent respectivement à l'ensemble de la CE et à certains états membres. L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEÉM) traite des autorisations centralisées (qui sont valides dans tous les états membres), alors que les états membres ont leurs propres autorités. Par exemple, la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) traite avec les autorisations au Royaume-Uni. Récemment, l'AEÉM a publié des lignes directrices pour des études d'autorisation préalable visant à évaluer les potentialités de résistance (6).

Les utilisations thérapeutiques d'antimicrobiens sont soumises aux autorisations de la CE ou d'un état membre; cependant, les « additifs alimentaires » sont soumis uniquement à une autorisation pour l'ensemble de la CE (7). La réglementation de la CE autorise les antimicrobiens comme additifs aux aliments uniquement si le traitement ou la prévention de la maladie d'un animal est exclue aux niveaux permis (7). Les stimulateurs de croissance sont réglementés séparément des médicaments à usage vétérinaire utilisés en thérapie, y compris

ceux qui sont administrés dans les aliments. Les directives réglementaires font état de trois critères importants qu'il faut respecter avant qu'une autorisation (approbation de l'utilisation) ne puisse être accordée :

1. une approbation ne peut être accordée que si la substance n'affecte pas négativement la santé humaine ou animale ou l'environnement;
2. il n'y a pas de raisons sérieuses de limiter les utilisations médicales pour les humains ou les animaux; et
3. les niveaux permis n'ont pas d'effets thérapeutiques ou prophylactiques;

Il y a, de plus, une « clause d'exemption », qui permet à tout état membre de limiter ou de suspendre temporairement l'autorisation d'un produit, si de nouvelles preuves laissent supposer que l'une des conditions ci-dessus n'a pas été respectée. À la suite de la mise en œuvre de l'UE, la Suède, la Finlande et le Danemark ont demandé un rajustement fondé sur la clause d'exemption ci-dessus. Avant la fin de 1998, comme mesure de précaution visant à protéger la santé humaine, la CE a suspendu l'utilisation comme stimulateur de croissance de la bacitracine, la tylosine, la spiramycine et la virginiamycine. En mars 2002, la CE a présenté des propositions pour interdire l'utilisation des derniers stimulateurs de croissance d'antimicrobiens autorisés et a décidé qu'ils devraient être supprimés progressivement à partir de janvier 2006 (communiqué de la CE du 25 mars 2002).

## États-Unis

Le Center for Veterinary Medicine (CVM), Food and Drug Administration (FDA), est responsable de la réglementation des antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire aux États-Unis. Jusqu'à récemment, les évaluations préalables à l'approbation de la sécurité d'un antimicrobien en relation avec la santé humaine se concentraient sur les résidus des médicaments dans les aliments d'origine animale et sur l'étude de la sécurité microbienne pour les produits antimicrobiens utilisés pendant plus de 14 jours dans les aliments des animaux. Désormais, le CVM reconnaît la nécessité d'évaluer les effets microbiens sur la santé humaine de toutes les utilisations de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Le CVM a publié un certain nombre de documents pertinents et en a discuté publiquement (8). Les composantes-clés de son approche de la réglementation se centrent sur la catégorisation des médicaments, l'établissement des seuils de résistance, la surveillance de la résistance chez les bactéries pathogènes d'origine alimentaire chez les humains et chez les animaux, et les renseignements sur l'utilisation des médicaments.

Le CVM a proposé de catégoriser les nouveaux médicaments antimicrobiens d'après leur importance dans la thérapie médicale humaine (9). Les médicaments de la catégorie I (ou les membres d'une catégorie de médicaments) sont essentiels au traitement des maladies graves des humains ou sont importants pour le traitement de maladies d'origine alimentaire des humains ou appartiennent à une catégorie unique de médicaments utilisés chez les humains (p. ex., les fluoroquinolones, les glycopeptides). Les médicaments de la catégorie II sont importants pour le traitement de maladies humaines potentiellement graves, mais pour lesquelles il existe des substitutions adéquates (p. ex., l'ampicilline, l'érythromycine). Les médicaments de la catégorie III sont peu utilisés ou ne le sont pas du tout en médecine humaine, ou ils ne sont pas le médicament de premier choix pour les infections humaines (p. ex., les ionophores).

Les médicaments seraient aussi classés dans des catégories élevée, moyenne et faible, d'après la probabilité de l'exposition humaine à des pathogènes résistants des humains, provenant de l'utilisation de médicaments avec des animaux destinés à l'alimentation. La catégorisation tiendrait compte du caractère qualitatif des médicaments (p. ex., mécanisme de résistance et taux d'acquisition et d'expression ou induction d'une résistance croisée), des modèles prévus d'utilisation du produit (p. ex., durée du traitement, espèce d'animal destiné à l'alimentation, type d'animal traité) et contact possible des humains (p. ex., bactéries préoccupantes, contamination environnementale et alimentaire, effets du traitement des aliments).

Le CVM s'efforce aussi d'établir des seuils d'effets sur la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens (10). Le seuil pour un médicament donné est la prévalence maximale admissible d'infections résistantes chez les humains. Le dépassement du seuil déclencherait l'application d'une réglementation, pouvant inclure une ou plusieurs mesures de réglementation, y compris des restrictions de l'utilisation chez certaines espèces d'animaux, des restrictions concernant les voies d'administration ou un retrait complet de l'approbation du médicament. Pour ce qui est de la résistance aux antimicrobien, le CVM n'a pas encore publié de méthodes et de critères précis pour l'évaluation de la sécurité de la santé humaine ou animale des médicaments à usage vétérinaire, cependant, les mesures décrites ci-dessus sont des étapes importantes dans cette direction.

Aux États-Unis, la distribution des antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation est fort semblable à celle des méthodes canadiennes, mais avec des différences notables. Aux États-Unis, par exemple, les nouveaux médicaments destinés à une utilisation chez les animaux sont classés dans l'une des trois catégories suivantes : ordonnances, vente libre ou directive vétérinaire pour les aliments. Un médicament utilisé avec les animaux peut être classé comme médicament sur ordonnance, s'il n'est pas jugé sûr pour l'utilisation avec des animaux, sauf sous la supervision professionnelle d'un vétérinaire détenant un permis.

En vertu des dispositions de l'*Animal Medicinal Drug Use Clarification Act* de 1994 (AMDUCA), les vétérinaires ont reçu l'autorisation d'utiliser des médicaments approuvés pour les animaux d'une manière non indiquée sur l'étiquette et de prescrire des médicaments approuvés pour les humains en vue d'une utilisation avec des animaux, sous certaines conditions. L'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'un médicament approuvé pour les animaux ou pour les humains dans les aliments des animaux est interdite. L'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'un médicament approuvé pour les humains n'est permise que si aucun médicament pour les animaux ne peut être utilisé d'une manière non indiquée sur l'étiquette. L'utilisation non indiquée sur l'étiquette de s médicaments suivants est interdite : fluoroquinolone, glycopeptide, chloramphénicol, dimetridazole, ipronidazole, nitroimidazole, furazolidone et certains sulfamides chez les vaches laitières en lactation. La FDA a mis en place un étiquetage professionnel souple en 1995. Il prévoit le traitement d'une large gamme de conditions cliniques.

Aux États-Unis, les fabricants d'aliments qui manipulent des médicaments doivent détenir un permis (bien que cela ne soit pas obligatoire actuellement, un règlement semblable est prévu dans un proche avenir au Canada). La nature du permis dépend de la concentration et du type de médicaments employés dans la fabrication des aliments. Les produits médicamenteux plus concentrés et ceux accompagnés d'une exigence de retrait sont jugés plus difficiles à traiter.

## Organisations internationales

Diverses organisations internationales sont actives dans la promotion des communications, de consensus et de l'harmonisation, en ce qui a trait à la réglementation des antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire. Ces dernières années par exemple, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a parrainé plusieurs consultations d'experts sur les effets pour la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens transmise à partir des animaux (11-13). Plusieurs recommandations provenant des consultations traitent de la réglementation des antimicrobiens.

L'Office international des épizooties (OIE) est une organisation intergouvernementale basée à Paris, regroupant 158 pays membres (14). Ses principaux objectifs sont d'informer les services vétérinaires gouvernementaux de l'occurrence et de l'évolution des maladies des animaux, de sauvegarder la santé des animaux et des humains dans le commerce mondial, de promouvoir et de coordonner la recherche concernant la surveillance des maladies des animaux et la lutte contre celles-ci dans le monde entier. L'OIE a récemment publié des lignes directrices sur l'analyse du risque, l'utilisation prudente, la quantité des antimicrobiens utilisés, la surveillance de la résistance et la méthodologie des laboratoires.

La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage vétérinaire (VICH) est un programme tripartite (UE, Japon et États-Unis) destiné à harmoniser les exigences techniques pour l'enregistrement des produits vétérinaires. Il fonctionne sous les auspices de l'OIE (15). L'Australie, la Nouvelle-Zélande et, récemment, le Canada, ont le statut d'observateurs et d'autres pays sont mis au courant des accords de la VICH. En juin 2001, VICH a publié un document provisoire intitulé « Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance » (16). Le document provisoire décrit les types de données et de renseignements que les autorités de réglementation peuvent exiger des promoteurs de médicaments pour les aider à évaluer les risques liés à la résistance aux antimicrobiens. Ces renseignements appartiennent à deux catégories : « fondamentale » (c.-à-d., requise) et « optionnelle ». Les renseignements fondamentaux incluent la catégorie des antimicrobiens, le mécanisme et le type d'action, le spectre d'action antimicrobien (y compris les concentrations inhibitrices minimales des bactéries pathogènes cibles, des pathogènes d'origine alimentaire et des organismes commensaux) les mécanismes de résistance et la génétique, l'occurrence et le taux de transfert des gènes de résistance, l'occurrence de la résistance croisée et les données pharmacocinétiques. On compte parmi les renseignements optionnels les études sur la fréquence de mutation *in vitro*, l'occurrence de la corésistance (avec d'autres agents antimicrobiens), l'activité des médicaments antimicrobiens dans l'intestin et d'autres études semblables.

Le Codex Alimentarius, ou code alimentaire, est un ensemble international de normes, de codes de pratique, de lignes directrices et de recommandations qui se rapportent aux organismes nationaux de contrôle des aliments et au commerce international des aliments (17). Il fonctionne sous l'OMS et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Le Comité du Codex sur l'hygiène alimentaire et le Comité du Codex sur les résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments délibèrent actuellement sur les normes de résistance aux antimicrobiens pour les aliments. En juillet 2001, le Codex a publié un document sur la résistance aux antimicrobiens et un code

provisoire de pratique pour réduire la résistance aux antimicrobiens ([ftp://ftp.fao.org/codex/ccrvdf13/rv01\\_10f.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/ccrvdf13/rv01_10f.pdf)).

## **Analyse : lacunes de la réglementation et questions connexes**

### **Normes de sécurité, critères et méthodes d'évaluation**

Le manque de plans visant à gérer les risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens transmise à partir des animaux et le manque de méthodes et de critères crédibles, valides scientifiquement, pour évaluer la sécurité des médicaments à usage vétérinaire en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens et à la santé humaine sont de sérieuses lacunes dans les évaluations de Santé Canada. Les organismes de réglementation canadiens ne sont pas aussi actifs et efficaces qu'ils devraient l'être pour combler ces lacunes, sur les plans national ou international.

Sans des méthodes rigoureuses d'évaluation de la sécurité sur le plan scientifique, Santé Canada ne peut analyser de manière complète et objective les risques pour la santé, rattachés à la résistance aux antimicrobiens. Sans une norme de sécurité (c.-à-d., un niveau important ou « acceptable » de risque) qui corresponde précisément à la résistance aux antimicrobiens, il est impossible de juger objectivement si une utilisation actuelle ou future des antimicrobiens avec les animaux justifie une mesure de réglementation. Sans des méthodes et des critères judicieux, il est impossible pour un public informé (y compris les promoteurs des médicaments), de savoir quelles sont les règles. Il est aussi important que Santé Canada fournisse des approbations opportunes des nouveaux antimicrobiens qui peuvent être utilisés de manière légitime et sûre avec les animaux. Cela est dans l'intérêt public, parce que le manque de médicaments sûrs et efficaces est un important incitatif à une utilisation non indiquée sur l'étiquette, un modèle d'utilisation pour lequel l'assurance de l'innocuité est beaucoup moins grande.

Il serait faux de laisser croire qu'il s'agit là de questions simples à traiter. Il existe un certain niveau d'accord international à propos des normes de salubrité portant sur les résidus chimiques dans les aliments et l'environnement (p. ex., méthodes pour établir les tolérances des résidus et les normes pour les risques causés par des substances cancérigènes). Malheureusement, un tel accord n'existe pas pour les bactéries résistantes aux médicaments antimicrobiens présentes dans les aliments ou dans l'environnement. Toutefois, des progrès sont réalisés sur la scène internationale et la participation du Canada doit être plus efficace.

### **Compétences et avis de l'extérieur**

La résistance aux antimicrobiens est une question complexe et plusieurs pays se débattent avec les moyens de la contrôler. La DMV devrait compter dans ses rangs des scientifiques et des gestionnaires compétents en matière de résistance, mais elle devrait aussi, de temps à autre, chercher l'avis d'experts de l'extérieur. Toutefois, la responsabilité de la prise de décision devrait rester celle de la Direction. Il existe des précédents de ce genre à Santé Canada et à l'étranger. La Direction des produits thérapeutiques (DPT) compte plusieurs comités consultatifs composés d'experts externes (18). Aux États-Unis, le CVM, FDA a un Veterinary Medical Advisory Committee (VMAC) « qui conseille la commissaire en accomplissant ses responsabilités de s'assurer que les médicaments, les aliments, les additifs alimentaires et les instruments utilisés avec les animaux sont sûrs et efficaces et, le cas

échéant, n'importe quel autre produit pour lequel la FDA a une responsabilité de réglementation » (19).

## Questions de compétence et d'application

Au Canada, la réglementation des antimicrobiens à usage vétérinaire n'est pas bien coordonnée. Santé Canada réglemente la vente des antimicrobiens à l'aide de la *Loi sur les aliments et drogues*, mais pas leur utilisation. L'ACIA réglemente l'utilisation d'antimicrobiens dans les aliments, mais à part cela, l'utilisation des médicaments est considérée comme faisant partie de la médecine vétérinaire, qui est de compétence provinciale. Certaines provinces ont une législation auxiliaire, surtout pour réglementer les produits en vente libre. Dans toutes les provinces, la législation délègue directement des pouvoirs aux associations professionnelles ou crée des offices attitrés de bailleurs de permis, ayant la responsabilité d'attribuer des permis et de réglementer les vétérinaires praticiens. Les vétérinaires détenant un permis doivent respecter des normes de conduite professionnelle lorsqu'ils servent le public et maintenir leur compétence concernant le diagnostic et le traitement des maladies. Néanmoins, il est possible que certaines responsabilités importantes (p. ex., l'application de la loi) échappent aux compétences fédérales et provinciales. Le Comité n'a aucune preuve que ces groupes se soient rencontrés pour coordonner les questions de distribution et d'utilisation d'antimicrobiens.

La DMV n'a pas en elle-même la capacité d'application de la loi, mais elle compte sur celle de la DPT de Santé Canada. Le Comité est préoccupé par l'insuffisance des ressources disponibles pour exercer vigoureusement des contrôles vétérinaires.

## Analyse : problèmes de distribution

Le système canadien de distribution des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation n'est pas idéal. Un système idéal, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (12), présenterait les caractéristiques suivantes :

- des antimicrobiens fabriqués selon les BPF ou une autre norme claire et transparente;
- des antimicrobiens évalués par des organismes de réglementation selon leur sécurité (y compris la résistance) et leur efficacité;
- la personne qui décide du moment et de la façon d'utiliser les antimicrobiens serait formée, titulaire d'un permis, contrainte par des normes professionnelles et sans être en conflit d'intérêts (c'est-à-dire, vétérinaire);
- la personne qui distribue les antimicrobiens serait formée, titulaire d'un permis, contrainte par des normes professionnelles et sans être en conflit d'intérêts (p. ex., un pharmacien ou un vétérinaire);
- un système solide pour assurer la conformité et le suivi;
- des antimicrobiens disponibles uniquement sur ordonnance; et
- des antimicrobiens à bon prix et à la portée des producteurs.

Le système actuel est compliqué et il n'est ni réglementé, ni administré de manière uniforme au pays. Dans le tableau 4.2, les caractéristiques ci-dessus sont jumelées avec certains contrôles actuellement en usage et les domaines où se trouvent des déficiences ou des lacunes. Le Comité se préoccupe de ce que le système crée certainement des potentialités

pour le risque découlant de la résistance aux antimicrobiens. De plus, le Comité est particulièrement préoccupé par l'échappatoire de l'usage personnel, la possibilité d'utilisation non réglementée et non approuvée des IPA en vrac, l'utilisation importante d'antimicrobiens sans ordonnance, l'utilisation non indiquée sur l'étiquette pratiquée par les vétérinaires et la possibilité que la motivation du profit influence négativement les modes de prescription. Le Comité n'a pu établir si ces préoccupations compromettent actuellement la santé humaine, mais il pense que les mesures de contrôle en place sont insuffisantes pour bien protéger le public.

### **Les ingrédients pharmaceutiques actifs et les médicaments importés « à des fins personnelles »**

Les échappatoires apparentes de la législation canadienne qui permettent l'importation et l'utilisation chez les animaux d'antimicrobiens « à des fins personnelles » ou l'utilisation directe des IPA sont préoccupantes, parce qu'elles contournent le processus d'approbation réglementaire et qu'il n'existe aucun moyen de retracer leur utilisation. De ce fait, rien ne garantit que les produits utilisés dans ces circonstances sont sûrs. Leur utilisation continue sape la crédibilité des stratégies nationales et internationales de contrôle de la résistance aux antimicrobiens. Leur utilisation permanente agit aussi comme élément dissuasif à la vente d'antimicrobiens par des moyens légitimes au Canada. Il faudrait prendre sérieusement en compte un système d'autorisation d'exercer ou d'attribution de permis pour les importateurs d'IPA afin de maintenir un contrôle de ces produits. Sinon, il est possible que l'adoption des normes des BPF dans l'ensemble du système de production des antimicrobiens (y compris les ingrédients bruts, les produits composés et les produits finis) puisse atteindre cet objectif.

### **Antimicrobiens sans ordonnance**

Le Canada, de pair avec les États-Unis, sont deux des rares pays industrialisés qui permettent la vente libre d'antimicrobiens pour les animaux destinés à l'alimentation. En revanche, les antimicrobiens en vente libre n'étaient pas disponibles pour la médecine humaine au Canada pendant nombre d'années (à l'exception d'utilisations topiques mineures). Au premier abord, le passage à un système uniquement sur ordonnance semblerait une étape logique vers une politique plus responsable de l'utilisation d'antimicrobiens. Sur une base purement scientifique ou de santé publique, il est difficile de s'élever contre un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance. Toutefois, le Comité est très conscient que la situation n'est pas aussi simple dans les faits et qu'il y a des arguments contre le passage à un tel système. Aussi, pour en arriver à une conclusion sur le maintien ou non de la vente libre des antimicrobiens, le Comité a examiné les avantages et les inconvénients d'un système de distribution uniquement sur ordonnance (tableau 4.4).

Tableau 4.2. Voies d'entrée des antimicrobiens dans les systèmes d'élevage des animaux destinés à l'alimentation

Caractéristiques souhaitables	Voies d'entrée dans les systèmes d'élevage des animaux destinés à l'alimentation					
	Prescrit par un vétérinaire		Vente libre	Non prescrit		
	Indiqué sur l'étiquette	Non indiqué sur l'étiquette		Aliments médicamenteux	Importés « à des fins personnelles »	Achat comme IAP
Fabriqué selon des normes réglementées, des BPF	Oui	Oui	Oui	Oui	Inconnu, homologation probable quelque part	Inconnu
Produit et utilisation approuvés par des organismes de réglementation	Oui	Approuvé pour une utilisation indiquée sur l'étiquette pour au moins une espèce	Oui	Oui	Inconnu, homologation probable quelque part	Inconnu
Les vétérinaires décident de l'utilisation du produit <sup>a</sup>	Oui	Oui	Peut-être	Peut-être	Peut-être	Peut-être
Le distributeur du produit est formé et accrédité	Oui	Oui	Une certaine formation pour la vente libre	Oui	Inconnu	Inconnu
Une réglementation existe pour appliquer l'utilisation du produit	<i>Loi sur les aliments et drogues Loi relative aux aliments du bétail Loi sur les vétérinaires</i>	<i>Loi sur les aliments et drogues Loi sur les vétérinaires</i>	<i>Loi sur les aliments et drogues Lois provinciales</i>	RNSM	Non	Non
Suivi de l'utilisation du produit	Dossiers vétérinaires registres des ordonnances pour les provenderies	Dossiers vétérinaires, registres des ordonnances pour les provenderies	Registres des ventes	Registres des ventes	Registre possible du traitement à la ferme	Registre possible du traitement à la ferme

<sup>a</sup> Les systèmes actuels créent un conflit d'intérêts pour les vétérinaires entre la prescription et la vente de médicaments.

Tableau 4.4. Avantages et inconvénients du système uniquement sur ordonnance

<b>Système uniquement sur ordonnance</b>	
<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Usage plus prudent (y compris l'utilisation de culture et de test de sensibilité)	Perturbation du système actuel
Suivi des quantités utilisées (augmentations, diminutions)	Disponibilité des médicaments (service de pharmacie dans les zones rurales et monopole vétérinaire possible)
Contrôles, surveillance	Faisabilité des ordonnances répétées, surtout pour les aliments médicamenteux
Sélection et cosélection de la résistance réduites	La surveillance vétérinaire pourrait ne pas réduire l'utilisation

La disponibilité des antimicrobiens en vente libre peut contribuer aux risques associés à la résistance aux antimicrobiens, parce qu'il n'y a pas de surveillance professionnelle directe de l'usage de ces produits. Sans la participation d'un vétérinaire, l'utilisation des produits en vente libre est nettement incompatible avec de nombreux principes de l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens pour le traitement de maladies et la lutte contre elles. Les traitements peuvent être mal administrés, à des doses insuffisantes ou pendant des périodes ou par des voies d'administration incorrectes. Une importante proportion de producteurs cherchent rarement, si jamais ils le font, à obtenir l'avis professionnel d'un vétérinaire à propos de traitements avec des antimicrobiens. Par exemple, dans une enquête datant de 1991 auprès de 639 producteurs de porcs de l'Ontario, 50 % seulement ont déclaré avoir obtenu des renseignements de vétérinaires au sujet des antimicrobiens dans les aliments (20). Le Comité pense que, sans une contribution adéquate des vétérinaires, les possibilités d'une utilisation inappropriée, et éventuellement d'un abus de médicaments antimicrobiens, sont plus élevées.

Le Comité a été informé des préoccupations à l'effet que l'accès sur ordonnance seulement fera grimper le coût des soins de santé aux animaux. La plupart des producteurs pensent qu'ils peuvent s'adresser à deux sources lorsqu'ils achètent des antimicrobiens : leur vétérinaire ou le point de vente au détail local. Peu de producteurs font leurs achats en pharmacie, bien qu'il y ait des exceptions dans certaines régions. Dans une certaine mesure, les demandes pour la disponibilité uniquement sur ordonnance sont liées, dans l'esprit des producteurs, à l'intérêt personnel de la profession vétérinaire. Les producteurs craignent que la concurrence sur le marché sera insuffisante, entraînant des coûts plus élevés des médicaments, et donc des coûts de production plus élevés. Le Comité a en outre été informé que l'élimination de l'accès direct aux antimicrobiens pour le traitement de certains animaux, par exemple, la pénicilline et les tétracyclines, qui sont actuellement en vente libre dans les points de vente de la plupart des provinces, pourrait soulever l'indignation des producteurs. Le Québec a mis en place avec succès un réseau de vente au détail des produits pharmaceutiques pour le secteur des animaux destinés à l'alimentation, par des vétérinaires praticiens détenant un permis, au moyen du plafonnement des prix. Même si le Comité n'a pas étudié de manière approfondie le modèle de distribution du Québec, il pense qu'il est

justifié d'examiner attentivement la politique des médicaments du Québec et son applicabilité dans le reste du pays.

Le Comité pense que le passage à un système de médicaments disponibles seulement sur ordonnance ne nécessite pas qu'un vétérinaire visite la ferme chaque fois qu'un animal a besoin d'un traitement. Cela serait très coûteux pour le producteur et impossible pour de nombreuses fermes. Bien plutôt, des ordonnances pourraient être fournies pour certaines conditions au cours d'une période limitée, dans les limites d'une RVCP valide et avec des réévaluations régulières du besoin de traitement faites par leur vétérinaire. Un système de médicaments pour les aliments sur ordonnance seulement entraîne également des conséquences importantes. Actuellement, au Canada, de nombreux vétérinaires n'ont eu que peu à voir avec les aliments médicamenteux et il faudrait apporter d'importantes adaptations parmi les vétérinaires, les fabricants d'aliments et les agriculteurs, pour que le système fonctionne.

En considération de ces arguments pour et contre la vente libre des antimicrobiens et des répercussions possibles d'un changement, le Comité a eu du mal à convenir de recommandations appropriées. Diverses options ont été étudiées et, tout bien considéré, la majorité des membres du Comité estimaient qu'au Canada, les antimicrobiens pour le traitement des maladies et la lutte contre celles-ci (incluant les médicaments pour les aliments) ne devraient être disponibles que sur ordonnance. Une minorité pensait que des décisions visant à remplacer une demande de médicaments en vente libre par une obtention uniquement sur ordonnance devrait se faire demande par demande, pendant une réévaluation régulière de l'efficacité et du risque de développement de la résistance aux antimicrobiens.

Pendant, ce ne sont pas tous les antimicrobiens qui sont utilisés pour le traitement des maladies et la lutte contre celles-ci. On utilise bon nombre d'entre eux pour la stimulation de la croissance et l'indice de consommation (voir le chapitre 5). Les antimicrobiens utilisés uniquement dans ces buts sont des cas spéciaux pour ce qui est des ordonnances car :

- ils ne visent pas à traiter une maladie, à lutter contre elle ou à la gérer;
- la plupart des principes d'utilisation prudente de l'Association canadienne des médecins vétérinaires (voir le chapitre 8) sont centrés sur la gestion des maladies et ne s'appliquent donc pas clairement;
- ils sont disponibles sans ordonnance dans presque toutes les compétences (p. ex., Europe, États-Unis, Australie), bien qu'au Québec, des ordonnances soient requises.

Au Canada, divers facteurs compliquent cette situation :

- des stimulateurs de croissance (p. ex., la pénicilline, les tétracyclines, les sulfamides) sont également utilisés en médecine humaine;
- en fait, peu de stimulateurs de croissance sont utilisés uniquement pour la stimulation de la croissance et l'indice de consommation. Plusieurs comportent aussi sur l'étiquette des allégations concernant les aliments pour la prophylaxie des maladies, la lutte contre elles et même la thérapie;
- certaines allégations liées à la lutte contre la maladie portent sur des doses équivalentes à leurs homologues en matière de stimulation de la croissance (p. ex., chlortétracycline pour les dindons);
- les aliments médicamenteux sont parfois utilisés en combinaison; un médicament peut être utilisé pour stimuler la croissance et l'autre, à lutter contre la maladie;

- on pense que les stimulateurs de croissance comportent des avantages pour la prophylaxie des maladies, nonobstant les allégations sur les étiquettes concernant uniquement la stimulation de la croissance et l'indice de consommation.

Le Comité a discuté de la question des ordonnances pour les stimulateurs de croissance compte tenu de ces facteurs. Il a examiné s'il fallait rendre les stimulateurs de croissance disponibles uniquement sur ordonnance ou s'il devait y avoir une utilisation provisoire d'ordonnances pour les stimulateurs de croissance, jusqu'à ce que soient effectuées des évaluations des risques pour les stimulateurs de croissance existants. À la lumière de la recommandation 17 (chapitre 6), le Comité a décidé de ne pas recommander d'ordonnances pour les stimulateurs de croissance. Il reconnaît les mérites d'une séparation complète des médicaments, ou même des catégories de médicaments entre ceux destinés à une utilisation vétérinaire (c.-à-d., le traitement des maladies et la lutte contre celles-ci) et ceux destinés à la stimulation de la croissance et à l'indice de consommation, comme c'est le cas en Europe. Il serait plus simple, plus clair et plus rationnel dans un tel système, de demander des ordonnances pour l'utilisation vétérinaire, sans en demander pour la stimulation de la croissance. Le Comité est d'avis que les recommandations formulées dans ce chapitre et dans d'autres chapitres aideront Santé Canada à aller dans cette direction.

Les chapitres 5 (utilisations et avantages) et 6 (gestion des risques et examen du risque lié à la résistance) comprennent également des discussions sur les stimulateurs de croissance.

## **Ordonnances du vétérinaire et profit**

La plupart des vétérinaires qui soignent les animaux destinés à l'alimentation, mais pas tous, obtiennent une partie de leurs revenus de la vente de médicaments antimicrobiens. En tant que diagnosticiens, ceux qui prescrivent le traitement, et détenteurs du stock de médicaments, les vétérinaires se trouvent dans une position de conflit d'intérêts pour ce qui est des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. Si les médicaments antimicrobiens actuellement en vente libre sont limités à la seule vente sur ordonnance, les vétérinaires se trouvent alors encore davantage en position de conflits d'intérêts. La possibilité qu'un motif de profit affecte la pratique de la prescription est discutée plus à fond au chapitre 8, portant sur l'utilisation prudente. Le Comité a été informé que bien des vétérinaires recouvrent une partie du coût de leurs services professionnels de la vente de médicaments antimicrobiens et que les producteurs sont habitués à cette pratique de recouvrement des coûts. On a cependant laissé entendre que cette pratique contribue au coût élevé perçu des médicaments et que, dans ces circonstances, il serait tout à l'avantage des vétérinaires de facturer directement des services professionnels. Le Comité reconnaît que l'on associe la question de la prestation des antimicrobiens à un conflit d'intérêts perçu. Le Comité convient qu'il est approprié que les vétérinaires administrent les antimicrobiens et qu'ils devraient être rémunérés comme il se doit pour leurs services. Le Comité convient aussi que la distribution des antimicrobiens ne devrait pas inciter les vétérinaires à administrer des antimicrobiens ou à recommander des antimicrobiens en particulier. Il faudrait étudier des mécanismes de prescription et d'établissement des prix, du genre de ceux utilisés au Québec, comme modèle national éventuel.

## Usage non-conforme à l'étiquetage

Même si les vétérinaires ont des raisons légitimes de prescrire une utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments antimicrobiens, cette pratique soulève des préoccupations (les avantages et les inconvénients sont indiqués dans le tableau 4.5).

Tableau 4.5. Avantages et inconvénients de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'antimicrobiens

<b>Utilisation non indiquée sur l'étiquette d'antimicrobiens</b>	
<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Traitement d'animaux malades lorsqu'aucun médicament approuvé pour cette espèce n'est efficace pour cette maladie	Contourne le processus légitime d'approbation
Traitement d'animaux malades lorsqu'il n'existe pas de médicament approuvé pour cette espèce	Incitatif réduit pour l'industrie et le gouvernement d'approuver des médicaments par des voies légitimes
Utile lorsqu'un médicament est efficace à des doses supérieures à celles approuvées à l'origine, mais il n'y a pas d'incitatif suffisant pour que les compagnies pharmaceutiques renouvellent l'allégation (p. ex., hors brevet)	Peut supplanter un produit approuvé pour une espèce et une maladie donnée (p. ex., s'il est meilleur marché)
	Les effets de la dose modifiée, du régime du traitement et des formes posologiques sur la résistance sont inconnus
	Responsabilité légale des vétérinaires
	Difficile à faire appliquer

Les programmes d'étude des écoles de médecine vétérinaire et la documentation vétérinaire (1, 2) mettent l'accent sur le besoin, lors de la prescription d'une utilisation non indiquée sur l'étiquette, de s'assurer que des résidus illégaux ne se trouvent pas dans les aliments produits à partir des animaux traités. On a cependant prêté peu d'attention au risque éventuel de la résistance aux antimicrobiens, qui sont très importants en médecine humaine, mais ne sont pas approuvés pour une utilisation avec des animaux destinés à l'alimentation, comme le traitement non conforme à l'étiquetage d'un groupe d'animaux avec une fluoroquinolone. En outre, même lorsque l'on approuve l'utilisation de médicaments importants pour la médecine humaine chez les animaux destinés à l'alimentation, ces médicaments peuvent être utilisés davantage que ce qui est recommandé sur l'étiquette. Un exemple est le traitement ordinaire de tous les animaux dans un enclos ou un troupeau avec de la céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, parce qu'il y a un risque de maladie. Deux exemples sont peut-être extrêmes, mais ils sont possibles dans le cadre de la réglementation actuelle. La médication de masse des animaux avec des médicaments d'importance cruciale pour les humains, sans une évaluation préalable de la sécurité relative à la résistance aux antimicrobiens, est une pratique très discutable. Une autre préoccupation est le mélange de médicaments pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette (p. ex., le passage d'une forme posologique à une autre par des pharmaciens, des vétérinaires ou d'autres). Toutes ces situations contournent le processus d'approbation réglementaire des médicaments antimicrobiens.

Le Comité est préoccupé par le manque de politiques claires et globales sur l'utilisation non indiquée sur l'étiquette au Canada, surtout en ce qui concerne la résistance aux antimicrobiens. L'utilisation non indiquée sur l'étiquette relève-t-elle du domaine de la médecine vétérinaire et se trouve-t-elle en dehors des pouvoirs de Santé Canada conférés par la loi ? Dans le passé, Santé Canada a utilisé ses pouvoirs en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* pour interdire l'utilisation de certains médicaments (par exemple, chloramphénicol, diéthylstilbestrol) chez les animaux destinés à l'alimentation. Le Comité est d'avis que Santé Canada devrait maintenant utiliser ses pouvoirs pour définir de façon plus précise les limites acceptables de cette pratique, en relation avec ses effets sur la résistance aux antimicrobiens. Une approche sensible consiste à limiter autant que possible l'utilisation non indiquée sur l'étiquette, surtout pour les médicaments considérés comme essentiels pour la thérapie chez les humains et les animaux. S'il y a lieu, les organismes de réglementation devraient interdire l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de certains médicaments. La politique devrait traiter des questions suivantes :

- pouvoirs conférés par la loi;
- limites de la prescription légitime et sûre (c'est-à-dire, définir et interdire des utilisations dangereuses non indiquées sur l'étiquette);
- la nécessité d'un système de classement des dossiers et de suivi satisfaisant;
- des lignes directrices pour des espèces mineures (par exemple, chèvres, poissons);
- le rôle des mesures intermédiaires d'attribution de permis (p. ex., AVMU);
- les limites de combinaison légitime.

En concevant cette politique, il faudrait faire un examen minutieux des politiques et de la législation des États-Unis concernant l'utilisation non indiquée sur l'étiquette. L'AMDUCA a établi des dispositions pour les vétérinaires qui prescrivent des utilisations non indiquées sur l'étiquette. Elles demandent que les vétérinaires conservent des dossiers de ces prescriptions et accordent à la FDA l'accès à ces dossiers. L'AMDUCA stipule aussi les exigences de l'étiquetage en vue d'une utilisation sûre et adéquate. Aux États-Unis, l'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'un médicament pour les humains est interdite s'il existe un médicament qui a été approuvé à être utilisé avec des animaux destinés à l'alimentation. L'AMDUCA donne à la FDA le pouvoir d'interdire des utilisations non indiquées sur l'étiquette dans des circonstances particulières (21). Ces dispositions devraient être adoptées au Canada.

## Conclusion

Les éléments essentiels d'un bon système de réglementation et de distribution des médicaments à usage vétérinaire sont en place, cependant, il faut s'attaquer à certaines questions. Il est nécessaire d'élaborer des méthodes et des critères valides pour évaluer la sécurité des médicaments à usage vétérinaire en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens. Les responsabilités de la réglementation des antimicrobiens sont partagées par les gouvernements fédéral et provinciaux, et dans une certaine mesure, par les organismes qui attribuent des permis d'exercer aux vétérinaires. Ces groupes devraient mieux coordonner leurs activités pour que des contrôles réglementaires appropriés soient en place. Pour ce qui est de la distribution des antimicrobiens au Canada, il existe plusieurs domaines de préoccupation, notamment l'utilisation d'antimicrobiens sans ordonnance, l'importation d'antimicrobiens par les producteurs pour leur usage personnel, les potentialités d'une utilisation directe illégale chez les animaux d'ingrédients pharmaceutiques importés en vrac,

la possibilité de motifs de profit qui peuvent influencer négativement les pratiques de prescription et la prescription par les vétérinaires d'utilisations non indiquées sur l'étiquette.

## Recommandations

2. S'assurer que la réglementation des antimicrobiens (y compris l'homologation, la vente, la distribution, l'usage et la conformité aux règlements) tient compte des conséquences pour la santé humaine de la résistance aux antimicrobiens.
  3. Elaborer des méthodes et des critères pour l'évaluation des effets des médicaments à usage vétérinaire sur la santé humaine et animale, en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens, et ce, dès que possible.
  4. Définir des niveaux minimaux de résistance pour la surveillance post-approbation et prévoir des mesures correctrices si les seuils sont dépassés, jusqu'à la modification de l'approbation ou la suspension de la commercialisation.
  5. Lorsque cela est possible et que cela va dans l'intérêt des citoyens du Canada, s'efforcer d'harmoniser les approches et les normes de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire avec celles utilisées dans d'autres pays, particulièrement aux États-Unis.
  6. Chercher régulièrement à obtenir des conseils éclairés et impartiaux sur la résistance aux antimicrobiens et des questions connexes. Cependant, Santé Canada doit conserver la responsabilité de la prise de décision concernant la réglementation.
  7. Assurer une coordination adéquate des politiques fédérales et provinciales concernant l'usage des antimicrobiens et la gestion de la résistance ainsi qu'une stricte application de tous les règlements pertinents.
  8. Évaluer, enregistrer et attribuer un DIN à tous les antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation, qu'ils soient fabriqués au pays ou importés. Cela inclut les antimicrobiens importés en vrac (IPA), qui ne devraient être admis au Canada qu'en vertu d'un permis. Cette recommandation vise à arrêter l'utilisation directe des IPA chez les animaux destinés à l'alimentation.
  9. Arrêter l'importation, la vente et l'utilisation d'antimicrobiens que Santé Canada n'a pas évalués et homologués. Cette recommandation vise à éliminer les échappatoires de « l'usage personnel ».
  10. La prescription et l'établissement du prix des antimicrobiens ne devraient pas résulter en des incitatifs pour délivrer des antimicrobiens. Étudier l'approche du Québec comme modèle national éventuel.
  11. Tenir dûment compte des allégations faites dans les annonces publicitaires pharmaceutiques et les pratiques de promotion qui peuvent concerner la résistance aux antimicrobiens pour s'assurer que les allégations ou les déclarations sont fondées.
  12. Rendre disponibles uniquement sur ordonnance tous les antimicrobiens utilisés pour le traitement de maladies et la lutte contre celles-ci.
- Élaborer une politique sur l'utilisation non-conforme à l'étiquetage, qui assure que cette pratique ne met pas en danger la santé humaine. Cette politique devrait inclure la capacité d'interdire l'utilisation non-conforme à l'étiquetage de certains médicaments d'importance critique pour la santé humaine.

## Références

1. G. A. Mitchell, «The veterinary practitioner's right to prescribe», *Can Vet J*, vol. 29, p. 689-692.
2. L. S. Ritter, *Safety concerns over extra-label drug use (update)*, College of Veterinarians of Ontario, mai 1991, p. 13.
3. L. Ritter, I. Alexander, «Extra-label use policy of the Canadian Bureau of Veterinary Drugs», *J Am Med Vet Assoc*, vol. 202, 1993, p. 1623-1626.
4. Programme des produits thérapeutiques de Santé Canada, Programme des produits thérapeutiques, Direction des aliments, fév. 1999, <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut> (consulté le 7 mai 2002)
4. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *The use of antibiotic in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*, Commonwealth of Australia, 1999, <http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm> (consulté le 7 mai 2002)
5. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), EMEA, Londres, 1995, <http://www.emea.eu.int/>
6. Commission européenne, *Opinion of the scientific steering committee on antimicrobial resistance*, European Commission - Health and Consumer Protection Directorate (General), 1999.
7. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA CVM), *Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine*, <http://www.fda.gov/cvm> (consulté le 7 mai 2002)
8. Food and Drug Administration (FDA), *A proposed framework for evaluating and assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals (framework document)*, 1999.
9. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine, *An approach for establishing thresholds in association with the use of antimicrobial drugs in food-producing animals*, 2000. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm>
10. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals*, Berlin, OMS, 1997.
11. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Use of quinolones in food animals and potential impact on human health*, Genève, OMS, 1998.
12. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Principes généraux de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à la consommation humaine*, Genève, OMS, 2000.
13. Office international des épizooties (OIE), *Office international des épizooties (OIE)*, Organisation mondiale de la santé animale, 2000. <http://oie.int/> (consulté le 7 mai 2002)
14. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products (VICH), 2001. <http://vich.eudra.org/> (consulté le 11 mai 2002)
15. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products (VICH), 2001, *Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance. Draft 1 edition*, Bruxelles, 2001. <http://vich.eudra.org/htm/topics.htm#t8> (consulté le 7 mai 2002)
16. La Commission du Codex Alimentarius, *Commission du Codex Alimentarius*, 2002. <http://www.codexalimentarius.net/>
17. Santé Canada. *Santé Canada. Comités consultatifs*, 1998. <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/advcomm.html> (consulté le 7 mai 2002)
18. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA CVM), *Veterinary Medical Advisory Committee (VMAC)*, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/index/vmac/vmactoc.htm> (consulté le 7 mai 2002)
19. R. H. Dunlop S. A. McEwen, A. H. Meek, R. A. Friendship, R. C. Clarke et W. D. Black, «Antimicrobial drug use and related management practices among Ontario swine producers», *Can Vet J*, vol. 39, 1998a, p. 87-96.
20. M. A. Miller, W. T. Flynn, «Chapitre 34: Regulation of antibiotic use in animals», dans *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (3<sup>e</sup> éd.), Ames, Iowa State University Press, 2000.

# Utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

## Points essentiels

- **Les antimicrobiens ont des effets importants sur la réduction de la morbidité et de la mortalité causées par les maladies bactériennes**
- **Ces médicaments sont administrés de manière thérapeutique à des animaux malades ou à des groupes entiers, lorsque des animaux sont malades et que l'on s'attend à ce qu'il y ait d'autres cas**
- **Ils sont aussi administrés de manière prophylactique dans les aliments, l'eau ou par injection, pour prévenir les maladies chez des animaux présentant des risques élevés de maladie (p. ex., après un transport ou un mélange)**
- **Les antimicrobiens sont aussi administrés aux bovins, à la volaille et aux porcs dans les aliments pour stimuler la croissance et accroître l'indice de consommation**
- **Certaines catégories d'antimicrobiens sont exclusives à la médecine vétérinaire ou à la médecine humaine; cependant, la plupart des catégories sont utilisées dans les deux domaines**
- **Certains antimicrobiens utilisés chez les humains sont administrés régulièrement à un grand nombre d'animaux, pour la lutte contre la maladie, la prophylaxie ou la stimulation de la croissance**

Les antimicrobiens sont utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation dans un but thérapeutique, pour traiter les maladies, prévenir les infections, stimuler la croissance et favoriser l'efficacité de la production (tableau 5.1). Les traitements thérapeutiques peuvent être administrés à des animaux en particulier; cependant, il est souvent plus pratique et efficace de traiter des groupes entiers d'animaux, en plaçant les médicaments dans les aliments ou dans l'eau d'abreuvement. Dans certains cas (p. ex., les volailles, les poissons), ce peut être la seule méthode pratique. La médication massive de groupes d'animaux avec des niveaux thérapeutiques de médicaments est appelée parfois « métaphylaxie », lorsque certains animaux sont cliniquement malades alors que d'autres peuvent être affectés sous-

cliniquement (incubation de la maladie) ou à risque élevé. Tous les animaux sont donc traités dans l'intention de prévenir davantage la maladie. Les traitements prophylactiques sont généralement utilisés pendant des périodes à risque élevé de maladie (c.-à-d., après le sevrage ou le transport d'animaux).

L'utilisation la plus controversée de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation (sauf pour l'élevage des poissons) concerne l'administration d'antimicrobiens dans le but de stimuler la croissance et d'améliorer le rendement, par exemple, l'indice de consommation, et les activateurs de la digestion. Cette question est compliquée par le fait que certains médicaments sont approuvés à la fois pour la stimulation de la croissance et la prophylaxie de la maladie. Bien des utilisateurs pensent que même les médicaments approuvés uniquement pour stimuler la croissance sont profitables pour la prophylaxie de la maladie (1).

Aux fins du présent rapport, les stimulateurs de croissance sont définis comme des antimicrobiens utilisés en faibles concentrations dans les aliments pour stimuler la croissance d'un animal, avec pour résultat un gain journalier de poids vif et/ou l'efficacité de la conversion des aliments (2). Les expressions « stimulation de la croissance » et « utilisation subthérapeutique » sont souvent utilisées de façon interchangeable. Toutefois, l'utilisation subthérapeutique comprend également la prévention de la maladie, l'utilisation prophylactique ainsi que la stimulation de la croissance. Certains organismes ont tenté de définir l'utilisation subthérapeutique en termes mesurables. Aux États-Unis, les concentrations inférieures à 220 mg/kg d'aliment sont définies comme subthérapeutiques, mais compte tenu des diverses doses utilisées habituellement au Canada, cette expression a peu de sens (3).

Tableau 5.1. Types d'utilisations d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

Type d'utilisation d'antimicrobiens	But	Voie ou mode d'administration	Administration individuelle ou par groupe	Animaux malades
Thérapeutique	Thérapie	Injection, aliments, eau	<b>Individuelle</b> ou par groupe	Animaux malades ou certains animaux dans des groupes
« Métaphylactique »	Prophylaxie de la maladie, thérapie	Injection (veaux en parc d'engraissement), aliments, eau	Groupe	Certains
Prophylaxie	Prévention de la maladie	Aliments	Groupe	Rien d'évident, bien que certaines infections puissent être subcliniques
Stimulateur de croissance	Stimulation de la croissance	Aliments	Groupe	Aucun
	Indice de consommation	Aliments	Groupe	Aucun

Finalement, certains antimicrobiens servent d'anticoccidiens pour prévenir la coccidiose, une maladie parasitaire. Les anticoccidiens sont généralement administrés dans les aliments à des intervalles stratégiques pendant la vie des animaux, surtout la volaille. Certains anticoccidiens (c.-à-d., les ionophores, les sulfamides) possèdent aussi des propriétés antibactériennes et, dans le cas des ionophores, ils peuvent servir pour stimuler la croissance et prévenir d'autres maladies, comme l'acétose chez les bovins.

## Élevage d'animaux destinés à l'alimentation et utilisation d'antimicrobiens

Pour comprendre la raison d'être de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation, il est utile d'examiner certains renseignements de base sur l'élevage d'animaux au Canada et sur les infections les plus courantes qui nécessitent un traitement. L'élevage d'animaux destinés à l'alimentation constitue un vaste secteur, diversifié et dynamique. Depuis la Seconde Guerre mondiale, l'échelle et l'intensité de l'agriculture se sont accrues, avec davantage d'animaux élevés dans moins de fermes. Des améliorations de la lutte contre les maladies infectieuses (utilisation d'antimicrobiens, vaccins) et une meilleure gestion et nutrition de l'élevage des animaux ont facilité ces changements. Au Canada, on a effectué peu d'enquêtes sur les méthodes de traitement comportant des médicaments antimicrobiens (4), mais davantage de renseignements sont disponibles en provenance des États-Unis, où l'élevage des animaux et les méthodes de traitement sont assez semblables. Une liste des antimicrobiens homologués pour une utilisation chez les animaux et chez les humains au Canada, pour le traitement et la prévention des maladies et/ou la stimulation de la croissance, est fournie dans le tableau 5.2.

Tableau 5.2. Antimicrobiens homologués aux fins d'utilisation chez les animaux et chez les humains au Canada

Catégorie d'antimicrobiens et médicament antimicrobien	Homologués pour les espèces animales <sup>a</sup>			Médicaments de la même catégorie homologués pour la thérapie humaine
	Thérapie	Stimulation de la croissance, gain de poids et/ou indice de consommation	Prévention des maladies, prophylaxie et/ou lutte contre les maladies	
<b>Aminoglycosides</b>				Amikacine, Gentamicine, Néomycine, Streptomycine
Amikacine	Che			
Apramycine	P			
Gentamicine	Pet, Cha, C, B, D, Pou, Che		Pou, D (d'un jour)	
Néomycine	Pé, PG, PP, B, C, Che, M, P, D	C	Pé, PG, PP, B, C, Che, M, P, D, V	
Spectinomycine	B, Pé, D, P		P, PG, Pé	

<sup>a</sup> B = bovins, P = porc, Pou = poulet, D = dindon, C = chien, Cha = chat, O = oiseau, Poi = poisson, Che = cheval, M = mouton, L = lapin, V = vison, Chè = chèvre, Pé = poulet d'élevage, PG = poulet à griller, PP = poudeuse, Pet = porcelet, Ca = canard, Oi = oie, H = homard

Catégorie d'antimicrobiens et médicament antimicrobien	Homologués pour les espèces animales <sup>a</sup>			Médicaments de la même catégorie homologués pour la thérapie humaine
	Thérapie	Stimulation de la croissance, gain de poids et/ou indice de consommation	Prévention des maladies, prophylaxie et/ou lutte contre les maladies	
Streptomycine	B, Pet		Pet	
<b>Céphalosporines</b>				
Céfadroxil	Cha, C			Céftriaxone, Céfadroxil, Céfaclor, Céfépime, Céfixime, Céfotaxime, Céfotétan, Céfoxitine, Céfprozil, Céfprozil, Céftazidime, Céftizoxime, Céftriaxone, Céfuroxime, Céfalexine, Céphalothine
Ceftiofur	P, B, Che, M, D, C		D (dindonneaux d'un jour)	
Céphapirine	B			
<b>Chloramphénicol et congénères</b>				
Chloramphénicol	Cha, C, Che			Chloramphénicol
Florfénicol	Poi, B			
<b>Fluoroquinolones</b>				
Enrofloxacin	C, Cha <sup>a</sup>			Ciprofloxacine, Difloxacine, Gatifloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Trovafoacine
Marbofloxacine	C			Acide nalidixique
Orbifloxacine	C, Cha			
<b>Glycopeptides</b>				
			Rien	Vancomycine
<b>Lincosamides</b>				
Clindamycine	C, Cha			Clindamycine

<sup>a</sup> B = bovins, P = porc, Pou = poulet, D = dindon, C = chien, Cha = chat, O = oiseau, Poi = poisson, Che = cheval, M = mouton, L = lapin, V = vison, Chè = chèvre, Pé = poulet d'élevage, PG = poulet à griller, PP = poudeuse, Pet = porcelet, Ca = canard, Oi = oie, H = homard

Catégorie d'antimicrobiens et médicament antimicrobien	Homologués pour les espèces animales <sup>a</sup>			Médicaments de la même catégorie homologués pour la thérapie humaine
	Thérapie	Stimulation de la croissance, gain de poids et/ou indice de consommation	Prévention des maladies, prophylaxie et/ou lutte contre les maladies	
Chlorhydrate de lincomycine	S, Pou, Pé, Ca, Chè, D, C, Cha	Pé	Pé, Ca, Chè, D, P	Chlorhydrate de lincomycine
Pirlimycine	B			
<b>Macrolides</b>				
Érythromycine	B, Pet, M, P, Pé, PG, D	Pé, PG	Pou, D (lutte); M (prévention); P, Pet (aide pour la gestion de la MMA, des diarrhées)	Érythromycine, Azithromycine
Tilmicosine	B, M, P			
Tylosine	B, P, Pou, D, C, Cha	P	B, P, Pou	
<b>Nitrofurans</b>				
Furazolidone	C, Che			Nitrofurantoïne
Nitrofurantoïne	Cha, C, Che			
Nitrofurazone	Cha, C, Che, B, Chè, Pou, M, P, Ex		B, Chè, Che, Po, M, P	
<b>Pénicillines</b>				
Amoxicilline	C, Cha			Amoxicilline, Acide clavulanique, Ampicilline, Pivampicilline
Amoxicilline, Acide clavulanique	C, Cha			
Ampicilline	B, P, C, Cha			Ampicilline, Sulbactam, Cloxacilline sodique, Pénicilline G benzathine, Pénicilline G potassique
Ampicilline, Sulbactam	B			
Cloxacilline	B			
Pénicilline G benzathine	B, Cha, C, Che, M, P			
Pénicilline G potassique	D, P	Pou (Pé, PG), D	D	

Catégorie d'antimicrobiens et médicament antimicrobien	Homologués pour les espèces animales <sup>a</sup>			Médicaments de la même catégorie homologués pour la thérapie humaine
	Thérapie	Stimulation de la croissance, gain de poids et/ou indice de consommation	Prévention des maladies, prophylaxie et/ou lutte contre les maladies	
Pénicilline G procaïne	Cha, C, B, Che, M, P, Poi, V, L <sup>a</sup>	Pou, D, P	D, P, B, M	Pipéracilline, Ticarcilline
<b>Polymixine</b>				
Polymixine B	B, C, Cha			Polymixine B
<b>Streptogramines</b>				
Virginiamycine	P		PG, P	Quinupristine, Dalfopriline
<b>Tétracyclines</b>				
Chlortétracycline	Pou, D, P, B, M, V	Pou (Pé, PP), D, P, D, M	P, Pou, D, B, M	Chlorhydrate de tétracycline Doxycycline
Oxytétracycline	B, Pou, D, P, M, abeilles, Poi, H	P, Pou, D, D, M	D, Pou, B, P, abeilles	
Chlorhydrate de tétracycline	Pou D, P, B, M, Che, C, Cha		Pou, D	
Doxycycline	Cha, O			
<b>Pleuromutilines</b>				
Tiamuline	P		P	
<b>Sulfamides</b>				
Sulfadiazine	B, Che, M, Pet, Cha, C, Poi, P			Sulfaméthoxazole
Sulfadiméthoxine	B, Pet, Cha, C, Che, Poi			
Sulfaguanidine	B, C, Ch, M, P, Cha		B, Che, M, P (orale)	

<sup>a</sup> B = bovins, P = porc, Pou = poulet, D = dindon, C = chien, Cha = chat, O = oiseau, Poi = poisson, Che = cheval, M = mouton, L = lapin, V = vison, Chè = chèvre, Pé = poulet d'élevage, PG = poulet à griller, PP = pondeuse, Pet = porcelet, Ca = canard, Oi = oie, H = homard

Catégorie d'antimicrobiens et médicament antimicrobien	Homologués pour les espèces animales <sup>a</sup>			Médicaments de la même catégorie homologués pour la thérapie humaine
	Thérapie	Stimulation de la croissance, gain de poids et/ou indice de consommation	Prévention des maladies, prophylaxie et/ou lutte contre les maladies	
Sulfaméthazine	B, Che, D, Pé, PG, M, P, Ca, Chè, Cha, C	P, B	B, M, P, Che (voie orale)	
<b>Diaminopyrimidines</b>				
Triméthoprim	B, P, Pet, Che, Poi, C, Cha			Triméthoprim
Ormétoprim	Poi			
<b>Ionophores</b>				
Lasalocide sodique		B	Pou (coccidiose)	
Maduramicine			Pou, D (coccidiose)	
Monensin		B	Pou, D, B (coccidiose); B (ballonnement et cétose)	
Narasin		P	Pou (coccidiose)	
Salinomycine sodique		P, B	Pou (coccidiose)	
<b>Médicaments divers</b>				
Acide arsénique		PG, D, P		
<b>Bacitracine</b>				
Bacitracine	C, Cha	Pou, P, D, B	PG, P	Bacitracine
<b>Bambermycines</b>				
Bambermycine		PG, D		
<b>Quinoxalines</b>				
Carbadox	Pet	P	P	

<sup>a</sup> B = bovins, P = porc, Pou = poulet, D = dindon, C = chien, Cha = chat, O = oiseau, Poi = poisson, Che = cheval, M = mouton, L = lapin, V = vison, Chè = chèvre, Pé = poulet d'élevage, PG = poulet à griller, PP = poudeuse, Pet = porcelet, Ca = canard, Oi = oie, H = homard

## Bovins

À sept mois environ, les veaux élevés en pâturage sont habituellement sevrés, envoyés dans des fermes de semi-finition et, finalement, dans des parcs d'engraissement où ils sont confinés en grands groupes et nourris avec des rations alimentaires très énergétiques. La pneumonie et la diarrhée sont les maladies infectieuses importantes et le bétail est souvent traité individuellement ou médicamenté en masse (5).

En général, les bovins des parcs d'engraissement reçoivent régulièrement des rations alimentaires médicamenteuses avec un ionophore pour stimuler la croissance, et certains sont alimentés avec de la tylosine (un macrolide) ou de l'oxytétracycline pour lutter contre l'hépatite suppurée. Des injections faites à des animaux de niveaux thérapeutiques de pénicilline, de tétracycline, de ceftiofur (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération), de tilmicosine (un macrolide), de florfenicol (un dérivé du chloramphénicol) ou de triméthoprim/sulfadoxine sont administrées à l'occasion dans les exploitations de vaches-veaux et, plus souvent, dans les parcs d'engraissement. Dans l'ouest du Canada, de nombreux veaux sont médicamenteux en masse avec de l'oxytétracycline, du triméthoprim/sulfadoxine ou de la tilmicosine à l'arrivée dans les parcs d'engraissement pour un traitement ou la prévention d'une maladie respiratoire. On a constaté que le traitement métaphylactique réduit les pertes causées par une maladie clinique et la mortalité (6, 7). En comparaison, moins d'antimicrobiens sont utilisés dans les systèmes d'élevage des veaux de naissance lorsque les animaux sont élevés pendant une longue période (à l'extérieur, en pâturage).

## **Veau**

Habituellement, les veaux mâles, retirés rapidement après leur naissance des troupeaux de bovins laitiers, servent à produire du veau de grain ou du veau de lait (1). Les maladies respiratoires et entériques sont des causes importantes de maladies chez les veaux de boucherie, du fait de leur jeune âge, d'origines diverses et du stress du transport et de l'élevage en confinement. Même si on peut utiliser un certain nombre d'antimicrobiens, il existe peu de données concernant la fréquence relative des traitements avec ces antimicrobiens dans le domaine de l'élevage des veaux. De nombreux produits alimentaires utilisés pour remplacer le lait des veaux contiennent des antimicrobiens.

## **Volaille**

Les poulets à griller et les dindons sont généralement élevés dans des poulaillers qui contiennent plusieurs milliers d'oiseaux. Le secteur de la volaille a lutté contre de nombreuses infections à l'aide des vaccins, de la biosécurité et d'une bonne gestion. Cependant, d'autres maladies demeurent un problème et des antimicrobiens servent à les prévenir, à lutter contre elles et à les traiter (tableau 5.2). Beaucoup des rations alimentaires des poulets à griller contiennent des médicaments antimicrobiens, dont des ionophores et des sulfamides, pour prévenir la coccidiose. Plusieurs antimicrobiens sont approuvés pour stimuler la croissance et l'indice de consommation pour les poulets à griller, les dindons et les pondeuses (p. ex., bacitracine, bambermicine, chlortétracycline, pénicilline, virginiamycine, composés arsénieux). Toutefois, il existe peu de données sur la fréquence et la durée moyenne de l'utilisation de ces médicaments.

Les poulets et les dindonneaux peuvent recevoir une injection prophylactique de gentamicine ou de ceftiofur (uniquement les dindonneaux) pour prévenir des infections du vitellus (omphalites) et des abcès du site d'injection du vaccin. Le traitement de certains oiseaux malades n'est généralement pas pratique et presque tous les médicaments sont administrés dans les aliments ou l'eau. Les infections par *Escherichia coli*, entraînant la cellulite et la septicémie, sont les principales maladies chez la volaille, mais d'autres maladies causées par des bactéries et des mycoplasmes sont prévenues, traitées et maîtrisées par des antimicrobiens.

## Porc

Les porcs sont généralement élevés soit dans des enclos, soit dans des exploitations de naisseur-finiisseur, qui hébergent les animaux de la naissance à la mise en marché, soit dans des systèmes de gestion distincts, dans lesquels les porcs passent par différentes fermes à diverses étapes de leur croissance (c'est-à-dire., cochonnage, nourricerie et engraissement). Pour aider à lutter contre la propagation de maladies infectieuses, plusieurs éleveurs pratiquent une gestion en bloc, par laquelle tous les animaux d'une porcherie sont envoyés sur le marché et les lieux sont vidés, nettoyés et préparés pour le groupe d'animaux suivant. La taille moyenne des exploitations augmente dans le secteur des porcs, de nombreuses porcheries pouvant loger plus de 1 000 bêtes. L'utilisation d'antimicrobiens pour la stimulation de la croissance ou la prophylaxie des maladies est probablement plus répandue dans le secteur porcin que pour les autres produits : de 20 à 90 % des rations sont médicamentées par des antimicrobiens, selon le groupe d'âge (4, 8). Les traitements thérapeutiques peuvent être administrés à des groupes ou à des animaux particuliers. Après le sevrage, la plupart des porcs reçoivent des antimicrobiens dans des « rations de début » ou dans l'eau, lorsqu'ils sont les plus vulnérables aux maladies infectieuses causées par des virus, des mycoplasmes et des bactéries. Cela pourrait être lié au stress du sevrage ou au déplacement dans l'unité d'élevage. Les antimicrobiens les plus utilisés comprennent les tétracyclines, la tylosine, la sulfaméthazine ou d'autres sulfamides.

La pneumonie est un important problème dans l'élevage de porcs et les antimicrobiens sont utilisés pour traiter et prévenir les cas cliniques et les épidémies (c.-à-d., ceftiofur, sulfamides, tetracyclines, tiamuline) (9). Les diarrhées bactériennes causées par *Escherichia coli* peuvent être traitées avec la gentamicine, l'apramycine et la néomycine. La dysenterie des porcs causée par *Brachyspira hyodysenteriae* et l'iléite causée par *Lawsonia intracellularis* peuvent être traitées avec la lincomycine, la tiamuline ou des macrolides (10).

## Vaches laitières

La plupart des veaux sont séparés de leur mère à la naissance et logés dans des cabanes ou des enclos pour prévenir les infections. La diarrhée et la pneumonie sont d'importantes maladies des veaux laitiers. Des antimicrobiens peuvent être administrés par voie orale (c.-à-d., tétracyclines, pénicillines, sulfamides) ou par injection (c.-a-d., ceftiofur) pour un traitement ou la prophylaxie. Les vaches en lactation reçoivent peu d'antimicrobiens, sinon aucun, à cause de la nécessité d'éviter des résidus de médicaments dans le lait. Toutefois, la mammite causée par diverses bactéries est un problème important dans ce secteur et elle est responsable de la plupart des utilisations d'antimicrobiens. Des cas cliniques particuliers de vaches en lactation peuvent être traités à l'aide d'une infusion intra-mammaire (administrée directement dans le pis). Pour prévenir et traiter la mammite, on peut injecter régulièrement des antimicrobiens dans le pis au début de la période de non-lactation (« d'assèchement »), souvent à tout le troupeau. Nombre de pathogènes de la mammite sont Gram positif (p. ex., *Streptococcus*) et sont traités avec de la pénicilline, de la céphalosporine, de l'érythromycine et de l'oxytétracycline.

## Aquaculture

Les salmonidés (saumons et truites) sont les espèces prédominantes en aquaculture au Canada, bien que certains mollusques, crustacés et autres espèces, soient aussi élevés (11, 12). Aucun antimicrobien n'est homologué dans un but de stimulation de la croissance et quatre seulement sont homologués pour la thérapie. Les traitements sont administrés dans les aliments au groupe entier de poissons dans le bassin ou l'enclos. Cependant, le stock de géniteurs peut être traité de façon individuelle par injection. L'oxytétracycline est le plus souvent utilisée, mais des sulfamides potentialisés (sulfadiazine/triméthoprime, sulfadiméthoxine/ormétoprime) et le florfenicol sont aussi administrés (13).

Les principales maladies bactériennes préoccupantes dans la salmoniculture et dans la truiticulture sont les septicémies causées par diverses bactéries pathogènes, à savoir *Aeromonas salmonicida*, plusieurs espèces marines de *Vibrio* et *Renibacterium salmoninarum*, entre autres. Toutefois, de nouveaux vaccins sont homologués pour tous ces agents pathogènes courants et bien d'autres poissons, qui sont tous très efficaces et ont résulté en une importante réduction de l'utilisation d'antimicrobiens dans l'aquaculture (voir le chapitre 12). La plupart des traitements antimicrobiens sont administrés aux juvéniles (Sheppard, 2000).

## Mouton

Au Canada, la majorité des exploitations de mouton élèvent des agneaux pour la viande. On peut élever les moutons selon divers systèmes, dont un confinement total ou partiel dans des enclos et le pâturage. Parce que peu de médicaments sont approuvés pour les moutons, beaucoup d'utilisations sont des utilisations non indiquées sur l'étiquette. Dans l'ouest du Canada, la mammite est l'une des maladies les plus importantes et les plus fréquentes des brebis adultes, nécessitant un traitement antimicrobien. Chez les agneaux, la pneumonie et la coccidiose sont des indications communes de traitement. L'utilisation d'antimicrobiens dans les aliments est rare. Certains moutons reçoivent des injections prophylactiques (p. ex., après l'agnelage) d'oxytétracycline ou d'autres médicaments. Le ceftiofur, le florfenicol ou la tilmicosine peuvent servir au traitement d'infections comme la mammite et la pneumonie.

## Autres espèces

Le présent rapport ne traite pas davantage d'autres produits du bétail, que ce soient les chèvres, les cerfs d'élevage ou les lapins. En général, il existe peu de médicaments approuvés pour ces espèces.

## Antimicrobiens utilisés dans les aliments du bétail

Au Canada, plusieurs médicaments antimicrobiens sont approuvés pour une utilisation dans les aliments, seuls ou en combinaison avec d'autres agents (tableau 5.3). Même si les ionophores sont exclus du tableau, ils ont une activité antimicrobienne.

Tableau 5.3. Antimicrobiens utilisés dans les aliments au Canada

Nom du composé antibiotique	Numéros du RNSM applicables
Chlortétracycline	10.1; 34; 38; 49
Bacitracine	10.2; 10.14; 37, 37A; 48
Lincomycine	10.5; 62; 68
Novobiocine	40
Spectinomycine	62
Pénicilline	10.7; 10.14; 37; 38
Phosphate de tylosine	10.10; 43
Virginiamicine	10.11; 63
Erythromycine	41
Bambermycine	10.12
Oxytétracycline	35, 35A; 55
Néomycine	55
Tiamuline	74
Tilmicosine	80
Sulfadimidine	38; 49; 67

Les préoccupations internationales et les controverses qui entourent l'utilisation des stimulateurs de croissance dans l'élevage des animaux destinés à l'alimentation justifient une étude plus détaillée de cette pratique.

### Avantages des stimulateurs de croissance

Les producteurs de bétail et de volaille sont intéressés par toute méthode capable de stimuler la croissance de l'animal ou augmenter la rentabilité de l'élevage. Les avantages qui suivent sont revendiqués :

1. rentabilité et indice de consommation accrus, améliorant ainsi les marges des producteurs et en produisant des aliments meilleur marché pour les consommateurs. Un nombre moins élevé de jours avant la commercialisation, qui abaisse les frais d'intérêts et permet davantage de cycles d'élevage par unité de temps;
2. un indice de consommation accru produit moins de déchets et réduit éventuellement les effets environnementaux;
3. une incidence réduite des maladies (même si ce point n'est pas une allégation explicite de la stimulation de la croissance ou de l'indice de consommation, il s'agit donc d'un avantage indirect – voir le chapitre 4).

On ne voit pas exactement comment les antimicrobiens facilitent la croissance lorsqu'ils sont donnés aux animaux à de faibles concentrations. Les effets peuvent être physiologiques, nutritionnels ou métaboliques. Cependant, ils concernent probablement la flore bactérienne intestinale, parce que les animaux en élevage axénique (gnotoxénie) ne montrent pas d'autre augmentation de la croissance lorsqu'ils reçoivent des antimicrobiens (14). L'amélioration du rendement de la croissance est probablement causée par une variété de mécanismes (13, 15,

16), dont une réduction des « espèces préjudiciables » de bactéries, une réduction du nombre absolu d'organismes microbiens (exerçant ainsi un « effet anti-déperditeur des nutriments ») et une réduction globale des maladies infectieuses pour l'animal.

Les rapports de la documentation scientifique laissent supposer que dans des conditions expérimentales, il est possible d'obtenir des améliorations de 1 à 15 % en gain de poids ou d'indice de consommation (17). Même si les gains de poids et l'indice de consommation peuvent être minimes pour un animal, l'effet net pour l'ensemble du secteur peut être assez important (14). La réaction peut dépendre d'un certain nombre de variables supplémentaires, comme l'âge, le sexe, le régime alimentaire, l'état de santé de l'animal et le régime de vaccination.

Les avantages des stimulateurs de croissance seraient plus grands dans de piètres conditions d'hygiène (18) et l'on s'est interrogé sur leur efficacité actuelle pour la prophylaxie des maladies, maintenant que d'autres moyens de lutte contre la maladie (p. ex., la biosécurité, la vaccination et une meilleure gestion) sont largement répandus dans l'élevage intensif des animaux. Néanmoins, on pense toujours que certains stimulateurs de croissance préviennent certaines maladies, par exemple, l'entérite nécrotique (une infection due à *Clostridium perfringens* chez les volailles) (19). Par ailleurs, le Comité a été informé que certains animaux d'élevage grossissent parfois trop rapidement (surtout les poulets à griller), réduisant le besoin de stimulateurs de croissance. Cependant, on a informé le Comité que le secteur des animaux destinés à l'alimentation (la volaille en particulier) évalue régulièrement les avantages des antimicrobiens dans les aliments et croit qu'ils sont avantageux. Shryock (14) fournit les données suivantes :

Tableau 5.4. Pourcentage de l'amélioration du rendement des porcs alimentés avec des antimicrobiens entre 1950 et 1985

Années	Périodes <sup>a</sup>	Amélioration, %	
		Gain de poids journalier	Indice de consommation
1950-1977	Pré-sevrage	16,1	6,9
	Croissance-finition	4	2,1
1978-1985	Pré-sevrage	15	6,5
	Croissance-finition	3,6	2,4

<sup>a</sup>Période de début d'environ 8-26 kg et de croissance-finition de 27-92 kg du poids corporel. Source : Zimmerman, 1986, adapté de Shryock, 2000.

### Produits approuvés

La RNSM mentionne 19 produits (20) ayant des allégations pour la stimulation de la croissance dans diverses espèces animales, à l'exception des poissons (tableau A.3.1, annexe 3). Il est à remarquer que la stimulation de la croissance et/ou de l'indice de consommation est une allégation particulière, à ne pas confondre avec des allégations sur la lutte contre certaines entités morbides, par exemple, l'entérite nécrotique ou l'infection par des

mycoplasmes. Il est parfois difficile et subjectif de catégoriser une allégation comme stimulateur de croissance ou prophylaxie de la maladie. Par exemple, de nombreuses allégations, surtout pour les tétracyclines, font référence aux caractéristiques des stimulateurs de croissance, telle le maintien de l'appétit et des conditions de « stress », dont on peut soutenir qu'elles concernent la prophylaxie des maladies. Dans le cadre de ce rapport, tout produit qui fait référence à un stimulateur de croissance dans ses allégations, et en l'absence d'une mention d'une entité morbide reconnue ou donnée, par exemple, une maladie respiratoire chronique, la synovite et la rhinite atrophique, est censé répondre à la définition d'un stimulateur de croissance.

Trois autres produits ou combinaisons méritent une mention particulière, par le grand nombre de leurs allégations et parce qu'ils sont des antimicrobiens d'importance clinique en médecine humaine. Ce sont la chlortétracycline, l'oxytétracycline et le produit combinant chlortétracycline-sulfaméthazine-pénicilline (les tableaux A.3.2-A.3.4 se trouvent à l'annexe 3).

## **Modes et politiques de traitement aux antimicrobiens dans d'autres pays**

Les modes de traitement thérapeutique varient selon les pays, surtout en ce qui a trait aux médicaments qui sont approuvés, aux conditions agricoles qui prévalent et aux maladies qui s'y rencontrent. Pour les fins du présent chapitre, la principale question internationale suscitant l'intérêt est la politique concernant les stimulateurs de croissance en Australie et en Europe (aux États-Unis, la situation est très semblable à celle du Canada).

### **Australie**

Avant l'an 2000, un certain nombre d'antimicrobiens, dont les arsénieux, les glycopeptides (avoparcines), les macrolides, les ionophores, les polypeptides, les quinoxalines, les streptogramines (virginiamycines) et d'autres, étaient homologués comme stimulateurs de croissance et mis en vente libre pour les éleveurs de bétail, les fabricants d'aliments pour le bétail et les mélangeurs d'aliments pour animaux (21). En l'an 2000, le gouvernement australien a accepté les recommandations du Joint Expert Technical Advisory Committee on Antibiotic Resistance (21) de revoir l'utilisation de ces stimulateurs de croissance, en priorité les glycopeptides (qui ont finalement été retirés volontairement du marché en juin 2000), les streptogramines et les macrolides. On a reconnu que la réduction de l'utilisation d'antimicrobiens dans l'agriculture nationale pourrait avoir des répercussions économiques et des conséquences pour le commerce international.

### **Suède**

Les stimulateurs de croissance antimicrobiens ont été totalement interdits en 1986. Par la suite, les antimicrobiens ont été rendus disponibles uniquement sur l'ordonnance d'un vétérinaire. À la suite de l'interdiction, l'utilisation totale d'antimicrobiens s'est d'abord accrue, probablement du fait d'une augmentation de la demande thérapeutique, mais a décliné par la suite jusqu'à un niveau d'environ 55 % des taux d'utilisation documentés avant la loi (selon une mesure par kilogrammes absolus de médicament actif). Même si des problèmes de santé animale se sont présentés dans les installations d'élevage de poulets à griller et de porcelets sevrés, on n'a pas signalé de problèmes avec les bovins, les dindons, les œufs et

l'élevage des porcs d'engraissement. Des modifications alimentaires, des changements des méthodes d'élevage et de la gestion des installations sont mentionnés comme éléments déterminants ayant contribué à surmonter les effets négatifs immédiats sur la production qu'ont connus certains secteurs (22). L'agriculture suédoise est quelque peu différente de l'agriculture canadienne, on ne sait donc pas avec certitude si les mêmes effets se présenteraient ici si des restrictions semblables s'appliquaient.

## Danemark

Vers la fin des années 1990, les autorités danoises ont interdit l'utilisation chez les animaux d'un certain nombre d'antimicrobiens, à savoir l'avoparcine, la virginiamycine, la bacitracine, la spiramycine et la tylosine. Au début de 1998, divers secteurs danois des animaux destinés à l'alimentation ont convenu volontairement de cesser d'utiliser tous les stimulateurs de croissance antimicrobiens avant la fin de 1999. En même temps que ces changements, une mesure législative était mise en application pour que les vétérinaires ne puissent pas profiter de la vente d'antimicrobiens thérapeutiques aux producteurs de bétail et de volaille. Un programme global de surveillance de la résistance aux antimicrobiens était aussi lancé (23).

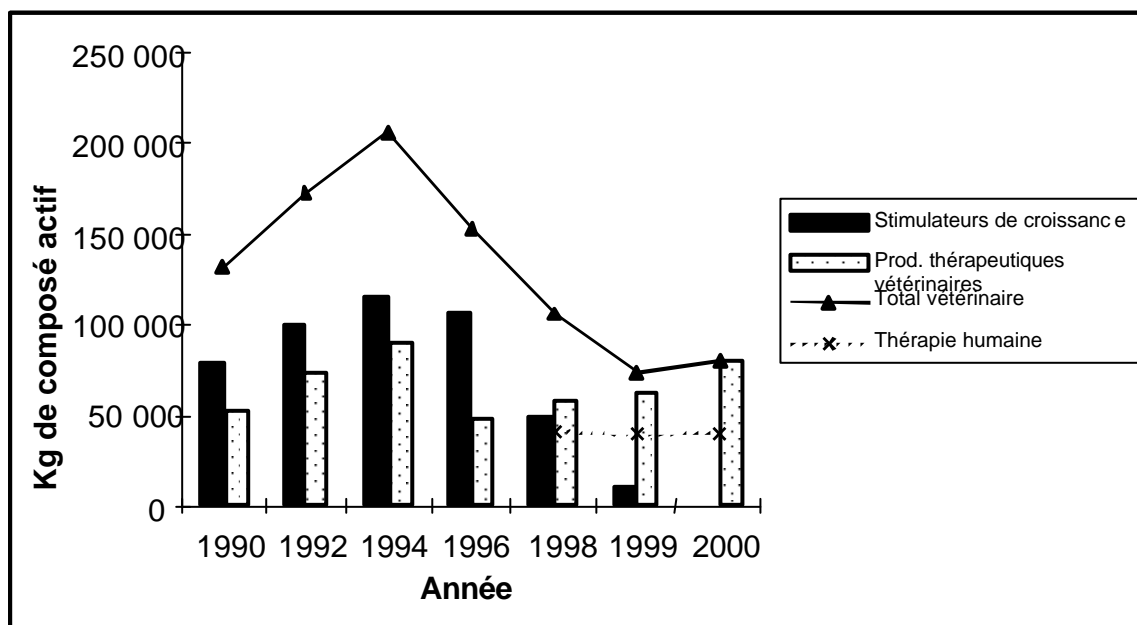
Même si les interdictions sont plutôt récentes, des données de suivi commencent à apparaître. L'utilisation totale d'antimicrobiens au Danemark a décliné progressivement de 1994 à 2000, combinée à des réductions de l'utilisation des stimulateurs de croissance. Depuis 1996, les quantités d'antimicrobiens thérapeutiques ont augmenté modérément, mais les quantités thérapeutiques totales en 2000 sont restées inférieures à celles de 1994 (figure 5.1) (24). À des fins de comparaison, cette figure montre aussi l'utilisation totale d'antimicrobiens pour la thérapie chez les humains. Les récentes hausses de l'utilisation thérapeutique se rapportent aux années antérieures. En termes absolus, les agriculteurs danois utilisent encore de petites quantités d'antimicrobiens pour traiter des animaux en particulier, une estimation de 3,3 g/porc abattu, comparativement à >20 g/porc au Royaume-Uni (Flemming Bager, communication personnelle).

Selon une étude récente, l'élimination des stimulateurs de croissance a réduit l'indice de consommation des poulets à griller de moins de 1 %, sans affecter d'autres mesures d'efficacité de l'élevage. Il y a eu une certaine augmentation du taux d'infection des entérites nécrotiques, toutefois les taux de mortalité n'ont pas changé et il n'y a pas eu de pertes de kilogrammes de poulets à griller produits par mètre carré (25). En outre, de récentes données de suivi sur la résistance aux antimicrobiens montrent des changements saisissants dans les modèles d'utilisation d'antimicrobiens, ainsi que dans l'occurrence d'isolats résistants (tableau 5.5) (26). Le rapport danois annuel du programme de surveillance de la résistance, DANMAP, contient des détails supplémentaires sur les tendances de l'utilisation d'antimicrobiens et les relations temporelles avec la résistance dans les bactéries surveillées (24).

Tableau 5.5. Au Danemark, changement des taux de résistance dans certains organismes isolés provenant de poulets à griller et de porcs, à la suite du déclin de l'utilisation d'antimicrobiens (adaptation de (26))

Type	Isolat	Sommet, % (année)	Taux, % (2000)
Poulet à griller	<i>E. faecium</i> rés. aux glycopeptides	73 % (1995)	6 %
Porc	<i>E. faecium</i> rés. aux glycopeptides	20 % (1997)	6 %
Poulet à griller	<i>E. faecium</i> rés. à l'érythromycine	76 % (1997)	13 %
Porc	<i>E. faecium</i> rés. à l'érythromycine	90 % (1997)	47 %
Porc	<i>E. faecalis</i> rés. à l'érythromycine	90 % (1997)	28 %
Poulet à griller	<i>E. faecium</i> rés. à la virginiamycine	66 % (1997)	34 %
Poulet à griller	<i>E. faecium</i> rés. à l'avilamycine	77 % (1996)	5 %

Figure 5.1. Au Danemark, tendance de l'utilisation d'antimicrobiens pour la stimulation de la croissance et la thérapie chez des animaux destinés à l'alimentation et utilisation pour la thérapie chez les humains (reproduit avec autorisation) (24)



## Analyse : antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation

Un examen de la gamme de médicaments homologués aux fins d'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada, leurs indications d'emploi et leur relation avec les médicaments utilisés chez les humains, soulèvent plusieurs points liés au risque de résistance aux antimicrobiens chez les humains et les animaux.

### Points positifs :

1. certains médicaments utilisés chez les animaux n'ont pas actuellement d'équivalents dans la catégorie de médicaments utilisés pour les humains (c.-à-d., tiamuline, ionophores, salinomycine, monensine sodique, lasalocide sodique, narasine);
2. certains médicaments importants pour les humains, comme les glycopeptides, n'ont pas d'équivalent dans la catégorie de médicaments homologués aux fins d'utilisation chez les animaux (l'avoparcine, un glycopeptide, n'a jamais été homologuée pour être utilisée au Canada);
3. certains médicaments utilisés chez les animaux ne sont pas utilisés pour les humains, bien qu'il y ait des médicaments pour les humains dans la même catégorie. Des exemples incluent l'apramycine (un aminoglycoside), le florfénicol (un dérivé fluoré du chloramphénicol) et la tylosine (un macrolide);
4. certaines catégories importantes pour les humains ont peu de médicaments apparentés homologués à des fins d'utilisation chez les animaux, c'est-à-dire, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, les fluoroquinolones.

### Points négatifs :

1. la plupart des catégories de médicaments utilisés chez les animaux servent aussi pour les humains;
2. certains d'entre eux sont homologués pour être utilisés dans les aliments comme stimulateurs de croissance ou en prophylaxie, y compris plusieurs aminoglycosides, l'érythromycine, la pénicilline et la tétracycline;
3. certains antimicrobiens utilisés chez les humains sont administrés régulièrement à un grand nombre d'animaux, pour la lutte ou la prophylaxie utilisant la pénicilline, la gentamicine ou le ceftiofur, pour le traitement de maladies subcliniques, comme le traitement de routine de la vache tarie ou pour la métaphylaxie, le traitement thérapeutique de groupes entiers de veaux en parc d'engraissement. Cette utilisation de routine soulève une préoccupation particulière concernant la résistance en raison du nombre d'animaux concernés;
4. les méthodes modernes d'élevage font en sorte que même les traitements thérapeutiques pour certains types d'animaux comportent nécessairement le traitement de groupes entiers d'animaux, par les aliments ou l'eau, ce qui a comme effet d'accroître l'exposition éventuelle à la pression sélective de la résistance; et
5. certains médicaments sont homologués pour deux ou plusieurs des catégories suivantes : stimulateurs de croissance/accroissement de l'indice de consommation; lutte contre la maladie/prophylaxie ou thérapie. Cela pourrait accroître la pression sélective de la résistance, compromettant éventuellement l'efficacité dans l'une ou l'autre catégorie.

Le chapitre 6 comprend une autre analyse et des recommandations à ce sujet.

## Conclusion

Les antimicrobiens contribuent considérablement à réduire la maladie et la mortalité chez les animaux causées par des maladies bactériennes. La plupart des animaux reçoivent des antimicrobiens à certaines étapes de leur vie, pour une thérapie, la prophylaxie des maladies ou la stimulation de la croissance. Chez certaines espèces (par ex., les vaches laitières), un traitement à des animaux particuliers est faisable, mais pour d'autres (par ex., les volailles, les poissons), le traitement de groupes entiers d'animaux est le seul moyen pratique d'administrer les médicaments. Certaines catégories d'antimicrobiens sont propres à la médecine vétérinaire ou à la médecine humaine, mais la plupart des catégories sont utilisées dans les deux domaines. Certains antimicrobiens utilisés chez les humains sont administrés régulièrement à un grand nombre d'animaux pour la lutte contre la maladie ou la prophylaxie ou pour la stimulation de la croissance.

## Références

1. Committee on Drug Use in Food Animals, *The use of drugs in food animals, benefits, and risks*, Washington, D.C., National Academy Press, 1999.
2. Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food, *Report on microbial antibiotic resistance in relation to food safety. Synopsis*, Londres, The Stationery Office, 1999.
3. National Research Council (NRC), *The use of drugs in food animals: benefits and risks. National Research Council Committee on drug use in food animals*, Washington, D.C., National Academy Press, 1999.
4. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, R. A. Friendship, R. C. Clarke et W. D. Black, *Antimicrobial drug use and related management practices among Ontario swine producers*, *Can Vet J*, vol. 39, 1998, p. 87-96
5. Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), *Cattle and calves death loss 1995*, USDA, mars 1997.
6. P. T. Guichon, C. W. Booker et G. K. Jim, «Comparison of two formulations of oxytetracycline given prophylactically to reduce the incidence of bovine respiratory disease in feedlot calves», *Can Vet J*, vol. 34, 1993, p. 736-741
7. R. J. Harland, G. K. Jim, P. T. Guichon, H. G. G. Townsend et E. D. Janzen, «Efficacy of parenteral antibiotics for disease prophylaxis in feedlot calves», *Can Vet J*, vol. 32, 1991, p. 163-168
8. Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), *Part III: Changes in the U.S. pork industry 1990-1995*, USDA, oct. 1997.
9. AVMA, *Judicious therapeutic use of antimicrobials*, juin 2001 <http://www.avma.org/scienact/jtua/default.asp> (consulté le 8 mai 2002).
10. R. Friendship, *Antimicrobial drug use in swine. Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, Ames Iowa State University Press, 2000, p. 602-616.
11. Bureau du commissaire au développement de l'aquaculture, *Examen des lois et règlements applicables à l'aquaculture au Canada*, Ottawa, Direction générale des communications, ministère des Pêches et Océans, 2001.
12. Canadian Standards Association International, *PLUS 1141. Managing the Regulatory Requirements Facing the Canadian Aquaculture Industry*, Toronto, CSA International, 2000.
13. M. Sheppard, «Antibiotic use in the British Columbia aquaculture industry (1996-998): Is the comparison with Norway realistic?», *Bulletin de l'Association aquicole du Canada*, vol. 100, n° 1, 2000, p. 13-16.
14. T. J. Shryock, «Growth promotion and feed antibiotics», dans *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (3<sup>e</sup> éd.), Ames, Iowa State University Press, 2000.
15. K. W. Bafundo, *The effect of virginiamycin on nutrient digestibility in poultry*, Fairfield (New Jersey) Phibro Animal Health, 2001.
16. S. N. Hegde, R. A. Rolls et M. E. Coates, «The effects of the gut microflora and dietary fibre on energy utilization by the chick», *Br J Nutr*, vol. 48, 1982, p. 73-80.
17. K. Lawrence, «Growth promoters in swine», dans *Proceedings of the 15th IVPS Congress*, Birmingham (England) juill. 1998.
18. T. H. Jukes, «Effects of low level antibiotics in livestock feeds», *Effects of Antibiotics in Livestock Feeds*, vol. 10, 1986, p. 112-126.
19. K. Elwinger, E. Berndtson, B. Engstrom, O. Fossum et L. Waldenstedt, «Effect of antibiotic growth promoters and anticoccidials on growth of *Clostridium perfringens* in the ceca and on performance of broiler chickens», *Acta vet scand*, vol. 39, 1998, p. 433-441

20. Agence canadienne d'inspection des aliments, *Recueil des notices sur les substances médicamenteuses* (8<sup>e</sup> éd.), Ottawa, sept. 2000.
21. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *The use of antibiotic in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*, Commonwealth of Australia, 1999. <http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm> (consulté le 8 mai 2002)
22. House of Lords, U.K., *Resistance of antibiotics and other antimicrobial agents. Seventh report of the House of Lords' Select Committee on Science and Technology, 1997-1998*, Londres, The Stationary Office, 1998.
23. F. M. Aarestrup, «Un point de vue européen concernant les règlements sur les agents antimicrobiens et le commerce», dans *Actes : Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance aux antimicrobiens* (2<sup>e</sup> éd.), Toronto, oct. 1999 p. 170-173.
24. Statens Serum Institute, *DANMAP 2000. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods, and humans in Denmark*, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, Danish Veterinary Lab, 2001.
25. H.-D. Emborg, A. K. Ersboll, O. E. Heuer et H. C. Wegener, «The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production», *Prev Vet Med*, vol. 50, 2001, p. 53-70
26. F. M. Aarestrup, A. M. Seyfarth, H. D. Emborg, K. Pedersen, R. S. Hendriksen et F. Bager, «Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 45, 2001, p. 2054-2059.

# Gestion des risques liés à la résistance aux antimicrobiens

## Points essentiels

- Le risque est la probabilité qu'un événement indésirable se produise, avec ses effets et ses conséquences
- Les scientifiques conviennent généralement que l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation peut sélectionner des bactéries résistantes et que certaines d'entre elles peuvent être transférées aux humains et causer des maladies. Cependant, l'ampleur de ces effets n'est pas facile à évaluer pleinement
- Le risque lié à la résistance s'accroît pour la santé humaine quand :
  - des médicaments sont importants pour la santé humaine ou qu'ils sélectionnent la résistance à des médicaments importants pour la santé humaine;
  - le traitement est administré à des groupes entiers d'animaux;
  - le traitement est de longue durée ou les doses sont faibles;
  - le traitement est largement utilisé dans le secteur et avec des espèces multiples;
  - les infections résistantes se répandent parmi les populations animales et humaines.
- Les risques liés à la résistance peuvent être au moins partiellement contrôlés ou gérés et il existe diverses stratégies de gestion
- Choisir la stratégie optimale pour gérer le risque lié à la résistance (y compris la non-intervention, le cas échéant) nécessite une évaluation en profondeur de la nature du risque, du coût et de l'efficacité des options de gestion disponibles, la prise en compte des problèmes socio-économiques et une communication efficace
- Les facteurs socio-économiques incluent :
  - le coût des produits pharmaceutiques;
  - le commerce international;
  - les effets de ventes réduites sur l'industrie pharmaceutique;
  - la maladie et les pertes de production;
  - la prise en compte du bien-être des animaux;
  - les préférences des consommateurs.

- **Il y a des risques liés à la résistance associés à toutes les utilisations d'antimicrobiens, et Santé Canada doit prendre une décision au sujet des risques acceptables en fonction des avantages obtenus**
- **L'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux devrait être réservée aux situations pour lesquelles les avantages sont clairs et importants**

En protégeant la santé des Canadiens des risques associés à la résistance aux antimicrobiens, Santé Canada devrait prendre des décisions stratégiques s'appuyant sur la science. Cependant, les renseignements scientifiques sont souvent manquants et ces décisions sont rendues encore plus difficiles par la nécessité de prendre en compte les avantages de l'utilisation d'antimicrobiens, en plus des risques et des compromis rattachés aux différentes options de gestion des risques. L'analyse des risques est une approche systémique de l'évaluation des risques qui a été élaborée pour aider à la prise de décision dans des domaines difficiles et complexes, comme celui de la résistance aux antimicrobiens. Les exemples qui suivent montrent les renseignements qu'il faudrait utiliser lorsque l'on évalue les risques et les difficultés rencontrées lors de l'examen des preuves. Ce chapitre se termine par des recommandations sur le processus de gestion des risques et de la résistance aux antimicrobiens au Canada, et en particulier, sur la gestion des risques rattachés à l'utilisation d'antimicrobiens comme stimulateurs de croissance.

## Principes généraux

Un risque est la probabilité qu'un événement indésirable se produise, avec ses effets ou ses conséquences (1, 2). Nous ne pouvons éliminer tous les risques de la société. Un rôle important du gouvernement est de prendre une décision au sujet des risques qu'il faudrait gérer publiquement et de la meilleure façon de le faire en utilisant des mesures législatives et des ressources. Ces décisions sont souvent difficiles à prendre et sont parfois très controversées. C'est particulièrement le cas lorsque des situations comportent des risques nouveaux, potentiellement sérieux, et qu'il n'existe pas de remède simple et généralement accepté. Dans ces conditions, un processus de prise de décision réglementaire ouvert, clairement communiqué, fondé sur des preuves scientifiques et conforme aux valeurs de la société est avantageux.

La Society of Risk Analysis (SRA) décrit l'analyse du risque comme étant « un processus fondamentalement basé sur la science, qui s'efforce de traduire les réalités de la nature en vue de fournir des renseignements utiles aux décisions concernant la gestion des risques » (3). Les principes directeurs de la SRA incluent l'opinion que l'analyse du risque « cherche à intégrer les connaissances au sujet des processus physiques, biologiques, sociaux, culturels et économiques fondamentaux qui déterminent les réponses humaine, environnementale et technologique à un ensemble diversifié de circonstances (3, 4). Parce que les décisions concernant les risques sont habituellement nécessaires lorsque les connaissances sont incomplètes, les analystes du risque comptent sur un jugement informé et sur des modèles qui traduisent des interprétations plausibles des réalités de la nature ».

Dans le contexte de la santé humaine, la gestion du risque est le processus visant à choisir, à mettre en application et à évaluer, parmi une gamme d'options disponibles, l'ensemble optimal de mesures destinées à diminuer ou à atténuer les risques pour la santé. Il faudrait tenir compte des avantages sociaux et des coûts des options de gestion disponibles, des lois pertinentes, des valeurs publiques et des résultats des consultations des parties intéressées du

secteur, du gouvernement, du monde universitaire et du grand public. Ainsi, dans le cas des questions de réglementation, la gestion des risques comporte donc nécessairement et à juste titre des considérations « politiques ». La gestion et l'analyse des risques sont discutées de manière approfondie dans la documentation (1, 2, 5).

L'évaluation du risque est le processus d'estimation de la probabilité et des conséquences des effets négatifs pour la santé attribuables à la résistance et découlant de l'utilisation d'antimicrobiens, par exemple sur les fermes. Ces estimations peuvent s'exprimer en termes qualitatifs (par ex., faible, moyen ou élevé); cependant, l'expression quantitative des risques est privilégiée dans la mesure du possible (par ex., le nombre prévu d'infections humaines, de maladies ou de décès par année). Certains exemples (surtout quantitatifs) sont donnés plus loin dans ce chapitre.

La communication des risques est le processus de consultation, de discussion et d'examen qui cherche à accroître la validité, l'efficacité et l'acceptation générale de l'évaluation et de la gestion des risques. On sait qu'une bonne décision de gestion des risques a été prise si les points de vue de ceux qui sont affectés par la décision sont sollicités et que des incitatifs pour la recherche, l'innovation et la prévention des risques sont inclus.

## **Risques pour la santé humaine provenant des résidus et de la résistance**

L'évaluation des risques pour la santé humaine provenant de résidus antimicrobiens dans les aliments est actuellement au centre des évaluations de la sécurité des antimicrobiens à usage vétérinaire au Canada et dans la plupart des autres pays. Les évaluations des risques provenant des résidus dans les aliments et de la résistance des bactéries d'origine animale diffèrent au moins de deux manières importantes :

1. les résidus de médicaments sont des produits chimiques et leurs concentrations après l'abattage, dans les produits comestibles provenant des animaux, ne changent pas beaucoup avec le traitement ou les modifications de la température. Les bactéries, elles, sont très dynamiques; elles peuvent mourir, croître et interagir avec d'autres organismes entre l'abattage et la consommation éventuelle. Cela a d'importantes conséquences pour l'évaluation de l'exposition; et
2. les médicaments sont approuvés en vue d'une administration intentionnelle aux animaux et les traitements peuvent être programmés pour réduire au minimum l'exposition aux résidus. À l'inverse, les contaminants microbiens se présentent à l'état naturel et on ne peut facilement intervenir sur l'exposition.

## **Facteurs socio-économiques et effets sur le commerce et l'industrie pharmaceutique**

Une gestion avisée des risques liés à la résistance se présente à plusieurs niveaux (international, national, dans l'exploitation agricole, pour un animal particulier) et peut concerner plusieurs intervenants. Par exemple, au niveau national, Santé Canada doit décider de l'homologation d'un médicament en vue de son utilisation avec une espèce animale pour une indication particulière. Il faut alors décider, en partie, si un risque lié à la résistance provenant de cette utilisation est raisonnable ou acceptable, compte tenu des avantages qui découlent du traitement des animaux, de la valeur attribuée à ces avantages par les Canadiens et de leur disposition à tolérer le risque. En guise d'exemple au niveau local, les vétérinaires

doivent décider s'il convient de prescrire un antimicrobiens à un animal. Si le médicament est utilisé avec prudence, il est nécessaire de tenir compte de la possibilité de sélection de la résistance, mais aussi des indications sur l'étiquette concernant le médicament, des propriétés pharmaceutiques du médicament, de son coût, de la santé et du bien-être de l'animal, de la valeur économique de l'animal et des buts de production de l'agriculteur.

## **Socio-économie**

En général, une fois évalués scientifiquement les risques liés à la résistance, il convient de prendre en compte les questions socio-économiques avant de décider de la meilleure stratégie de gestion des risques. Ces questions peuvent comprendre des communications, une analyse coûts-avantages, le cadre de compétence légale ou gouvernementale, les valeurs de la société et les conséquences politiques. L'évaluation des risques et le choix de la stratégie de gestion optimale devrait être un processus ouvert et transparent. Elle devrait inclure la consultation du public, des sociétés pharmaceutiques, des producteurs et d'autres parties concernées.

Il faudrait inclure les analyses économiques (ou analyses coûts-avantages) dans le cadre de l'analyse des risques pour contribuer à la prise de décisions judicieuses et à leur communication. Il y a cependant de nombreux obstacles à l'inclusion de ce type d'analyse, dont les coûts et les demandes techniques, le manque de données ou de compréhension des éléments financiers concernés, et la difficulté de l'attribution de valeurs monétaires à des composantes comme les vies humaines, les journées de travail perdues et les années de qualité de vie adaptée. En plus des coûts des soins de santé attribuables à la résistance, il est nécessaire de prendre en compte les coûts des soins de santé et de l'élevage des animaux rattachés aux restrictions portant sur l'utilisation d'antimicrobiens. Ces restrictions pourraient avoir des conséquences économiques néfastes, dont une incitation réduite pour les compagnies pharmaceutiques à développer de nouveaux médicaments pour les animaux, une efficacité réduite de l'élevage des animaux et une augmentation de l'incidence des maladies infectieuses chez les animaux. Autrement, les restrictions pourraient résulter en des changements minimes, voire nuls, pour la santé des animaux ou l'efficacité de l'élevage.

Il existe peu d'analyses en bonne et due forme sur les effets économiques de l'utilisation d'antimicrobiens et de leur retrait de l'élevage des animaux. L'interdiction des stimulateurs de croissance en Europe et les premières données des effets sur l'élevage des animaux, comme il en a été question plus haut, donnent un certain aperçu des effets. Les effets économiques éventuels des restrictions touchant l'utilisation subthérapeutique des antimicrobiens aux États-Unis ont récemment été évalués (6). Un rapport de la National Academy of Sciences (NAS) indique que les producteurs qui utilisent de bonnes pratiques de gestion seraient moins affectés que ceux qui utilisent de piètres pratiques de gestion. Le rapport laisse entendre que cela est attribuable au fait que les médicaments antimicrobiens sont plus efficaces chez les animaux qui vivent dans de piètres conditions, par exemple, le stress causé par l'entassement et l'hygiène sous-optimale. D'après un indice de consommation et de promotion de la croissance supposée de 45 %, la moyenne annuelle estimée des coûts par tête d'une interdiction hypothétique de l'utilisation subthérapeutique des antimicrobiens serait de 4,84 à 9,72 en dollars américains (1,2 à 2,5 milliards de dollars américains pour la population des États-Unis). Les hausses estimées des coûts par livre seraient plus faibles pour les poulets (0,013 à 0,026 en dollar américain) et plus élevées pour les bovins et les porcs (0,03 à 0,06 en dollar américain). Selon le Comité, ces conclusions représentent des effets économiques relativement mineurs.

## **Commerce international**

Les marges de profit en agriculture sont, bien souvent, si étroites qu'il est difficile de concéder tout avantage à un concurrent. Si l'on demandait aux agriculteurs canadiens de limiter l'utilisation d'antimicrobiens, par exemple, les stimulateurs de croissance, et si cette restriction causait une réduction de l'indice de consommation, les agriculteurs canadiens pourraient être moins concurrentiels par rapport aux importations provenant de pays où le médicament est utilisé de manière moins restrictive. Par ailleurs, la question de la résistance aux antimicrobiens pourrait servir de base à des restrictions du commerce international, ce qui pourrait créer un avantage concurrentiel pour les agriculteurs canadiens, s'il existait une politique d'utilisation plus restreinte. Par exemple, si un pays peut démontrer, à l'aide d'une évaluation scientifique du risque, que l'utilisation d'un certain antimicrobien chez des animaux destinés à l'alimentation sélectionne la résistance à un pathogène humain, ce pays pourrait établir le bien-fondé de l'exclusion de produits d'autres pays appliquant des politiques d'utilisation moins restrictives. L'Union Européenne interdit l'importation de viande bovine produite au Canada et aux États-Unis en raison de la présence possible d'hormones de croissance. Il est concevable qu'une mesure semblable puisse porter sur d'autres produits d'animaux à cause de différences dans les politiques d'utilisation d'antimicrobiens.

## **Industrie pharmaceutique**

On ne peut guère douter que les problèmes de la résistance aux antimicrobiens et les étapes de réduction des risques prises ou envisagées, comme l'interdiction des stimulateurs de croissance, une nouvelle réglementation et les demandes de réduction de l'usage d'antimicrobiens, constituent des menaces pour l'avenir financier de l'industrie pharmaceutique. Dans le monde entier, plusieurs craignent que ces menaces puissent résulter en des approbations limitées ou en l'absence d'approbation de nouveaux médicaments, en raison d'un régime réglementaire modifié et d'une incitation réduite au développement de nouveaux médicaments à utiliser chez les animaux destinés à l'alimentation. Il est important que des antimicrobiens légitimes et homologués soient disponibles aux fins d'utilisation chez les animaux, sinon des animaux malades pourraient se retrouver sans traitement (avec des effets négatifs pour leur bien-être) et des problèmes pourraient survenir, tels que l'usage excessif non-conforme à l'étiquetage ou le marché noir.

## **Qui profite des risques et qui les assume**

Il est important de comprendre quels secteurs de la société profitent de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux, quels secteurs assument les risques associés à l'usage des antimicrobiens et quels secteurs sont affectés par les mesures utilisées pour atténuer les risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens. Cela est particulièrement difficile à déterminer lorsque les avantages (par ex., une incidence réduite de la salmonellose résistant aux médicaments chez les humains ou des ventes accrues de médicaments) et les coûts (par ex., une rentabilité réduite de l'élevage des porcs en raison de l'absence de médicaments approuvés pour traiter la pneumonie ou une résistance accrue des bactéries pathogènes d'origine alimentaire) ne sont pas assumés par les mêmes secteurs de la société. La prise en compte de ceux qui profitent des risques et de ceux qui les assument commence à la ferme, c'est-à-dire, l'endroit où les décisions sont prises concernant le traitement. Les antimicrobiens serviront à sauver la vie d'un animal, à améliorer sa santé, à réduire sa sensibilité à la maladie ou à augmenter son taux de croissance. D'un point de vue productif, l'économie est un

facteur de motivation de première importance lorsqu'on décide de traiter un animal ou un troupeau; par conséquent, l'agriculteur en bénéficie. Le traitement profite aussi financièrement aux fabricants et aux distributeurs de médicaments, dont les entreprises pharmaceutiques, les grossistes, les points de vente au détail, les vétérinaires et les compagnies d'aliments pour le bétail.

Dans un système de marché libre, une meilleure production à la ferme et une concurrence plus féroce dans la distribution des médicaments pourraient profiter en bout de ligne au consommateur, en réduisant le coût des aliments. Toutefois, l'efficacité du marché dans une répartition équitable des avantages et des coûts de l'atténuation de la résistance n'est pas aussi claire. Le principal bénéficiaire de l'atténuation de la résistance devrait être la société dans son ensemble, particulièrement les consommateurs. On devrait donc s'attendre à ce que les consommateurs paient une juste part du coût des mesures d'atténuation. Actuellement, au Canada, cette part ne semble pas revenir à l'agriculteur sous forme de prix plus élevés. Ce fait indique qu'il y a peu d'incitation financière directe pour un agriculteur de tenter de réduire la résistance chez ses animaux. Il devrait y avoir déjà une certaine incitation pour que les producteurs réduisent la résistance des agents pathogènes des animaux, ainsi d'importantes infections cliniques de leurs animaux réagiraient au traitement. Cependant, la situation est différente pour les agents d'infections d'origine alimentaire (par ex., *Salmonella*, *Campylobacter*, bien des *Escherichia coli*, et *Enterococcus*), qui sont habituellement à l'état d'infections subcliniques chez les animaux n'ont que peu de conséquences sur la productivité d'une ferme, pour ce qui est des maladies, de l'invalidité (morbidité) et de la mort (mortalité) chez les animaux. *Salmonella* est parfois une exception, parce qu'elle est la bactérie zoonotique entérique causant probablement plusieurs maladies chez les animaux, par exemple, la diarrhée ou la septicémie des veaux. Cependant, la plupart des infections de *Salmonella* chez les animaux sont subcliniques et les autres organismes importants pour la santé humaine, par exemple, *Campylobacter jejuni*, sont essentiellement non pathogènes chez les animaux. Certains programmes agricoles commencent à se pencher sur cette déficience en centrant leurs efforts sur l'amélioration de la qualité des produits. Actuellement, ces programmes ne sont pas centrés sur les dangers liés à la résistance.

S'il est juste de demander à ceux qui contribuent au risque lié à la résistance aux antimicrobiens de payer pour le coût de son atténuation, il est cependant difficile d'être totalement juste parce que pour plusieurs types de résistance nous serons incapables d'identifier tous les contributeurs. Comme il en a été question précédemment, la résistance dans une population de bactéries apparaît souvent graduellement, parfois pendant plusieurs années et elle peut comporter l'assemblage de séries complexes de gènes, dont l'origine se trouve chez d'autres espèces de bactéries, d'animaux ou de personnes. L'existence des agents pathogènes résistants chez un animal ou un groupe d'animaux traités n'est habituellement pas la conséquence d'une génération adventive et d'une sélection due à ce traitement chez ces animaux (la résistance à la fluoroquinolone chez *Campylobacter jejuni* est une exception). L'existence d'une bactérie pathogène résistante chez un animal ou un groupe d'animaux traités est habituellement le produit d'une série très compliquée d'événements. En revanche, les résidus antimicrobiens dans les aliments d'origine animale sont, dans bien des cas, clairement attribuables à un traitement sur une ferme unique. Il est donc plus facile d'attribuer la responsabilité. Même si les résidus sont sujets à la dégradation, contrairement aux bactéries, ils ne sont pas sujets à une multiplication, à une évolution, à la perpétuation ou à une propagation chez d'autres espèces animales.

Les antimicrobiens actifs contre *Salmonella* ou d'autres bactéries entéropathogènes devraient, dans certaines circonstances, réduire l'infection et/ou l'excrétion fécale des bactéries chez les animaux. Cela se produit chez certaines espèces animales avec certains antimicrobiens, par exemple, l'apramycine et l'oxytétracycline chez les porcs, l'oxytétracycline chez les veaux et l'oxytétracycline chez la volaille, et sert de fondement à l'allégation voulant que l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux puisse profiter à la santé humaine, en réduisant la charge des bactéries pathogènes qui circulent dans la chaîne alimentaire vers les humains. En général, cependant, du fait des préoccupations concernant la résistance, les animaux destinés à l'alimentation ne sont pas traités avec des antimicrobiens dans le but précis de réduire ou d'éliminer l'acheminement et l'excrétion fécales des agents entéropathogènes, bien qu'ils puissent être utilisés pour traiter des cas cliniques de salmonellose. Des avantages de ce genre pour la santé humaine découleraient indirectement de l'utilisation d'antimicrobiens pour la thérapie ou la prophylaxie des maladies infectieuses des animaux ou pour la stimulation de la croissance.

### **Notion des niveaux acceptables de risque**

On convient généralement qu'un certain niveau de risque associé au traitement des animaux avec des médicaments antimicrobiens est acceptable, compte tenu des avantages obtenus du soulagement des animaux patients ou de la réduction des pertes causées par la maladie. Cependant, identifier la ligne de démarcation entre le risque acceptable et le risque inacceptable comporte certaines difficultés. Un seuil quantitatif du risque acceptable est souvent utile pendant l'élaboration de normes. Théoriquement, les estimations de risques qui dépassent le seuil déclencherait des mesures de réglementation satisfaisantes. Cette approche a déjà été employée dans le domaine des résidus chimiques dans les aliments. Le concept de limite maximale des résidus (LMR) dans les aliments a une relation quantitative avec un niveau extrêmement faible ou négligeable de risque de maladie pour les humains (dans les limites de la science pour détecter les dangers). Dans le cas des substances cancérogènes présentes dans les aliments, certains gouvernements utilisent un niveau acceptable de risque de cancer de un sur un million (souvent exprimé comme  $10^{-6}$ ) par une exposition la vie durant. Ce niveau est aussi considéré équivalent à un risque négligeable, qui est pratiquement nul. Il est également important de tenir compte de la plage de sensibilités dans la population, de la gravité des résultats et de la disponibilité de moyens de rechange pour atténuer le risque.

Dans le domaine microbien, il n'est pas arrivé souvent que l'on définisse les niveaux acceptables de risque dans un but de réglementation. On compte toutefois un exemple dans le domaine des normes microbiologiques de l'eau. L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis utilise un risque acceptable de 1 sur 10 000 pendant une exposition d'une année à une maladie entérique provenant de l'eau. Ce facteur est utilisé dans l'analyse de risque pour établir des niveaux sans danger de bactéries dans l'eau potable. Au Canada, comment serait-il possible de commencer à définir un niveau acceptable de risque de résistance? Quel serait le niveau final: un risque de  $10^{-6}$  de mortalité causée par la résistance au cours d'une exposition la vie durant? Toute résistance chez un agent pathogène entérique? Une augmentation de 1 % de la prévalence de la *Salmonella* chez les animaux de boucherie? Tout gène de résistance atteignant les humains chez des bactéries pathogènes ou des commensaux? Aucun pays au monde n'a publié de normes définies avec précision, qui ont été acceptées par les intervenants.

Une autre approche consiste à définir, d'après des données sur la surveillance, des niveaux de référence pour le risque et de s'en servir pour décourager ou interdire les pratiques qui entraînent un dépassement de la référence ou nécessitent des interventions qui assurent une réduction du risque de référence. C'est le principe utilisé dans certaines réglementations sur la salubrité des aliments, par exemple, les exigences d'appertisation des aliments hypoacides et les normes de réduction des agents pathogènes dans les produits de viande fermentés. Définir des seuils de résistance, comme l'a proposé la FDA aux États-Unis, comporterait un concept semblable.

Une des plus grandes difficultés lorsque l'on veut déterminer un risque acceptable est d'aborder la question de quel risque est acceptable pour qui ? Il faut également se demander si le risque est assumé volontairement ou involontairement, si la possibilité d'un résultat catastrophique existe, si des enfants sont concernés, avec quelles conséquences, et s'il y a des avantages clairs à assumer le risque. Peu de pays, s'il y en a, ont réellement tenté de répondre à ces questions lorsqu'ils se sont penchés sur les problèmes de la salubrité des aliments comportant des microbes, y compris la résistance aux antimicrobiens.

## **Perspectives des consommateurs**

D'un côté, les antimicrobiens ont joué un rôle important pour prévenir les infections chez les animaux qui pourraient affecter les humains. Ils ont permis aux consommateurs d'obtenir un approvisionnement en aliments plus salubres, plus abondants et plus abordables qu'au cours des décennies précédentes, ce qui devrait contribuer à une population en meilleure santé. Cependant, on soutient que la mauvaise utilisation ou la surutilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation compromet notre capacité à combattre certaines maladies humaines, à cause du développement chez les animaux de bactéries pathogènes résistantes aux antimicrobiens qui sont transférés aux humains. Du point de vue des consommateurs, quelle est parmi les options actuelles celle qui pose les plus grands risques pour leur santé : consommer des aliments qui peuvent contenir des agents pathogènes résistants aux médicaments, consommer des aliments exempts de médicaments, mais qui peuvent être porteurs de maladie ou ne pas consommer d'animaux destinés à l'alimentation ? Les fruits et les légumes sont-ils plus sûrs en ce qui a trait à la résistance aux antimicrobiens ? Quel niveau de risque les consommateurs sont-ils prêts à tolérer ? Les décideurs en politiques de réglementation peuvent-ils offrir aux consommateurs des options améliorées, par exemple, en interdisant l'utilisation d'antimicrobiens comme stimulateurs de croissance ?

Les consommateurs d'animaux destinés à l'alimentation font face à des risques financiers si les politiques publiques sont ébauchées dans l'intention de réduire l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Comme cela a été indiqué antérieurement, on prétend que la réduction de l'utilisation d'antimicrobiens comme stimulateurs de croissance augmentera le coût de l'élevage et, par conséquent, le coût pour le consommateur des aliments provenant des animaux. Clairement, certains consommateurs sont prêts à assumer le coût de ce qu'ils considèrent comme des aliments plus « sains ». Le nombre de consommateurs qui paient davantage pour obtenir des aliments « exempts de médicaments », biologiques ou provenant d'animaux « élevés en liberté » en témoigne.

Les antimicrobiens stimulateurs de croissance ne sont pas utilisés pour l'élevage des animaux certifiés « biologiques ». La norme nationale du Canada pour l'agriculture biologique spécifie qu'en aucun cas, des médicaments pour les aliments, dont toutes les hormones et les

antibiotiques utilisés pour stimuler la croissance, ne devraient être ajoutés au régime alimentaire du bétail (7). Les aliments biologiques représentent actuellement un petit segment (mais qui s'accroît) de la production d'aliments au Canada évalué à 1,5 % de la part du marché (*Globe and Mail*, 20 août 2001). En mai 2001, Loblaws, la plus grande chaîne d'épicerie au Canada, annonçait des plans pour offrir 200 produits biologiques à des prix concurrentiels avant l'automne 2001 (*Ontario Farmer*, 8 mai 2001). Les mouvements pour l'agriculture organique sont aussi actifs en d'autres pays. En Suède par exemple, les consommateurs « demandent de plus en plus d'ouverture, de transparence et de responsabilité dans la production des denrées alimentaires. Les coopératives de consommation pensent que l'utilisation d'antibiotiques comme stimulateurs de croissance avec les systèmes de production intensive et industrialisée ne répondent pas aux attentes des consommateurs concernant la salubrité des aliments » (8).

## **Perspectives du bien-être des animaux**

Les antimicrobiens utilisés à des fins thérapeutiques améliorent le bien-être des animaux. Cependant, certaines personnes craignent que les utilisations d'antimicrobiens puissent compromettre le bien-être des animaux en permettant un élevage intensif et confiné, ou de ce qu'ils peuvent servir à compenser une piètre gestion. Les Européens semblent être plus énergiques pour ce qui est des normes du bien-être que les Nord-Américains. En 1986, avec la fin de l'utilisation des stimulateurs de croissance pour les animaux, la Suède a adopté une loi sur le bien-être des animaux qui accorde un espace accru aux animaux des fermes. La Suède a mis l'accent sur des environnements améliorés pour les animaux, une bonne gestion et de bons soins pour les animaux. On a pensé que les antimicrobiens ne devraient jamais servir de substitution à une hygiène adéquate, mais plutôt qu'il fallait maintenir les animaux en santé grâce à une gestion et à une hygiène améliorées et grâce à des programmes de lutte contre les maladies.

Compassion In World Farming, une organisation qui défend la cause des animaux d'élevage au Royaume-Uni, a exercé avec succès des pressions pour une élimination progressive imposée par la loi de l'encagement des truies, des batteries de cages et de la mise en cage des veaux, au Royaume-Uni et dans l'Union Européenne. L'organisme a effectué des essais en conditions réelles avec des groupes de consultation qui avaient déclaré qu'ils aimeraient voir les antibiotiques éliminés de la chaîne alimentaire.

Les produits de marque alléguant provenir d'animaux élevés dans des conditions plus compatissantes sont en cours de développement. Au Royaume-Uni, il y a sept ans, la Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (RSPCA) a élaboré les Freedom Foods, qui représentent maintenant près de 25 % des produits alimentaires d'origine animale de la Grande-Bretagne. Les États-Unis ont introduit l'an passé leur première gamme de produits de ce genre, Free Farmed, incluant des produits du porc Bré, provenant du Québec. Au Canada, les Manitobains trouvent sur les rayons de leurs épicerie des produits certifiés par la Winnipeg Humane Society. Même si, actuellement, ce créneau du marché est encore petit en Amérique du Nord, ces gammes de produits peuvent s'accroître si les consommateurs se préoccupent davantage des questions du bien-être des animaux. Les géants de la restauration rapide, McDonald's, Burger King et Wendy's, ont annoncé récemment des politiques qui, si elles sont appliquées, spécifieront la façon dont comment les produits alimentaires de la compagnie sont faits, les animaux sont élevés et abattus. La McDonald's Corporation, dont le siège social est en Illinois, a dit aux producteurs de porcs américains qu'elle prévoit d'ici cinq

ans n'acheter que de la viande d'animaux élevés sans hormones, ni antibiotiques (*Western Producer*, 15 février 2001).

## Questions d'ordre juridique et législatif

Toutes les mesures réglementaires liées à la gestion des risques et à la résistance aux antimicrobiens envisagées par Santé Canada doivent être compatibles avec les lois et les règlements du Canada. L'objectif de la politique de réglementation du gouvernement du Canada est de « faire en sorte que le recours aux pouvoirs de réglementation du gouvernement procure à la société canadienne les avantages nets les plus grands possibles » (9). Elle énonce que « La santé, la sécurité, la qualité de l'environnement et le bien-être économique et social constituent des préoccupations importantes pour les Canadiens. Les activités de réglementation du gouvernement dans ces secteurs découlent de sa responsabilité de veiller à l'intérêt public ».

La politique exige que les organismes fédéraux de réglementation s'assurent :

1. que les Canadiens sont consultés et qu'ils ont la possibilité de participer à l'élaboration et à la modification des règlements et des programmes de réglementation;
2. qu'ils peuvent faire la preuve qu'un problème ou un risque existe, que l'intervention du gouvernement fédéral est justifiée et qu'un règlement s'avère la meilleure solution;
3. que les avantages dépassent les coûts pour les Canadiens, leurs gouvernements et les entreprises. En particulier, en gérant les risques au nom des Canadiens, les organismes de réglementation doivent s'assurer que les ressources limitées à la disposition du gouvernement sont utilisées là où elles sont le plus utiles;
4. que les effets indésirables sur la capacité de l'économie à produire richesse et emplois sont réduits au minimum et qu'aucun fardeau réglementaire inutile n'est imposé. En particulier, les organismes de réglementation doivent s'assurer :
  - a. que les demandes administratives de renseignements se limitent à ce qui est absolument nécessaire et imposent les coûts les plus bas possible;
  - b. que les cas spéciaux des petites entreprises soient abordés;
  - c. que l'on étudie sérieusement et attentivement les propositions soumises par les parties de moyens équivalents de se conformer aux exigences réglementaires.
5. que les accords internationaux et intergouvernementaux soient respectés et que tous les avantages soient retirés des possibilités de coordination avec d'autres gouvernements et organismes;
6. qu'il existe des systèmes pour gérer efficacement les ressources de la réglementation. En particulier, les organismes de réglementation doivent faire en sorte :
  - a. que les normes de gestion du processus de réglementation soient respectées;
  - b. que les politiques de conformité et d'exécution soient organisées de manière satisfaisante;
  - c. que l'on ait approuvé des ressources et qu'elles soient adéquates pour s'acquitter efficacement des fonctions de l'exécution et assurer la conformité lorsque la réglementation lie le gouvernement.

Les organismes de réglementation fédéraux doivent respecter les normes de gestion du processus de réglementation (10). Ces normes exigent que les organismes identifient le problème nécessitant une intervention du gouvernement, que d'autres solutions de réglementation soient analysées, que les avantages des exigences de la réglementation soient supérieurs aux coûts, qu'aucun fardeau réglementaire inutile ne soit imposé, c'est-à-dire, des chinoïseries administratives, qu'il y ait une coordination intergouvernementale, un plan de mise en application, des consultations opportunes et approfondies avec les parties intéressées et qu'il existe des méthodes pour communiquer la nouvelle réglementation aux intervenants.

Le gouvernement fédéral est confronté à de nombreuses questions qui nécessitent une collaboration internationale, à cause des restrictions concernant des accords commerciaux internationaux, par exemple, l'Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce (GATT) et l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA), parce que la collaboration avec des organismes de réglementation d'autres pays peut s'avérer avantageuse (11). On demande avec instance aux organismes de réglementation d'être proactifs dans l'harmonisation internationale en vue de réduire les barrières commerciales non tarifaires, les coûts de la collecte de données des essais et les avantages des retombées profitables de l'amélioration de la réglementation nationale. Au Canada, l'efficacité de la réglementation peut s'accroître s'il y a une reconnaissance mutuelle adéquate, surtout lorsque la perception du risque par les consommateurs est faible ou que la confiance dans les normes internationales existe, si nous sommes sélectifs pour définir des partenaires, par exemple, des pays ayant des normes au moins aussi élevées que celles du Canada, si nous convenons de protocoles d'essai, si nous faisons une contribution active à la masse des connaissances et si nous partageons les bases de données (11).

## **Méthodes d'analyse des risques**

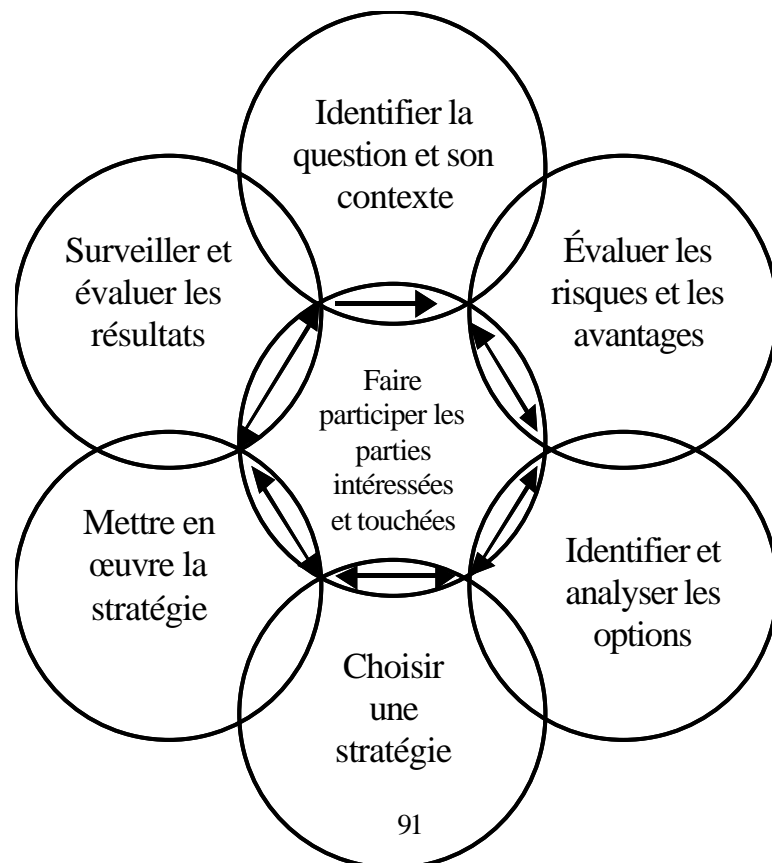
Les scientifiques de Santé Canada et d'ailleurs ont effectué l'évaluation de divers risques pour la santé humaine liés à la salubrité des aliments et de l'eau (12-14). À la connaissance du présent Comité, aucune évaluation de la résistance aux antimicrobiens n'a été faite au Canada. Pour la première fois en 1993, Santé Canada a publié un cadre d'évaluation et de gestion des risques et l'a révisé en 2000 (15). Cette initiative a été réalisée en réaction aux critiques de la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada (Commission Krever), portant sur le processus de prise de décision employé par Santé Canada. Le « Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé » était organisé selon plusieurs principes importants sous-jacents (15) :

- le maintien et l'amélioration de la santé constituent l'objectif principal;
- faire participer les parties intéressées et touchées;
- communiquer efficacement;
- utiliser une perspective étendue;
- utiliser une approche concertée et intégrée;
- utiliser efficacement les bons avis des scientifiques;
- utiliser une approche « de précaution »;
- adapter le processus à la question et à son contexte;
- définir clairement les rôles, les responsabilités et la responsabilisation;
- s'efforcer de rendre le processus transparent.

Le cadre trace les étapes nécessaires du processus de prise de décision, y compris l'identification des problèmes ou des risques, l'évaluation des risques et des avantages, l'identification et l'analyse des options de gestion, l'adoption de stratégies, la mise en application et le suivi. La figure 6.1 illustre les composantes essentielles du cadre décisionnel et souligne les interconnexions entre toutes les étapes du processus d'analyse des risques. La figure souligne aussi le besoin pour ces analyses d'être itératives; à mesure que de nouveaux renseignements sont obtenus, il devrait y avoir assez de souplesse pour effectuer de nouvelles analyses et réexaminer les options de gestion des risques. Le cadre inclut aussi une discussion globale du besoin d'une analyse socio-économique, de la participation du public et de l'élaboration de mesures des résultats en matière de santé. L'approche esquissée dans ce document est semblable, conceptuellement, avec des méthodes utilisées dans d'autres pays, y compris celle qui est décrite dans le « United States Presidential Commission/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management », bien qu'il y ait quelques différences importantes (1).

Le récent Rapport du Comité du processus d'examen des médicaments du Conseil consultatif des sciences de Santé Canada contient aussi des renseignements et des recommandations ayant rapport à une analyse efficace des risques des médicaments à usage vétérinaire (16). Même s'il est centré sur les médicaments pour les humains, le rapport souligne la nécessité de la transparence tout au long du processus d'approbation et du caractère désirable de l'harmonisation avec d'autres pays, en autant que la santé et la sécurité des Canadiens ne soient pas compromises.

Figure 6.1. Cadre décisionnel (15)



Des examens excellents et détaillés de l'analyse des risques au Canada et des avis d'experts sur les questions de science et de technologie au gouvernement sont disponibles dans « Managing Health Risks from Drinking Water: A Background Paper for the Walkerton Enquiry » (17) et dans « Avis scientifiques pour l'efficacité gouvernementale » (ASEG) (18).

## Méthodes d'analyses des risques dans d'autres pays

### États-Unis

De nombreux principes et méthodes d'analyse des risques ont été élaborés aux États-Unis. Un certain nombre de documents décrivant les applications dans les domaines de la sécurité environnementale, chimique et alimentaire ont été publiés (1, 5). Le document conceptuel de la FDA a été publié en 1998 et il inclut les composantes essentielles d'un processus d'évaluation qualitative des risques (19). Il prévoit la catégorisation des médicaments d'après leur importance pour la santé humaine et l'exposition potentielle des humains à des bactéries résistantes qui peuvent se développer à partir de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux.

En 1999, la FDA a préparé et présenté publiquement une « Draft Risk Assessment on the Human Health Impact of Fluoroquinolone Resistant *Campylobacter* Associated with the Consumption of Chicken » (20). C'est une tentative afin d'estimer quantitativement le risque annuel pour la santé publique provenant d'agents pathogènes résistants d'origine alimentaire, causés par l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux produisant des aliments. Dans l'évaluation, un modèle mathématique a été élaboré, qui liait la prévalence des infections de *Campylobacter jejuni* résistant à la fluoroquinolone chez les humains, à *C. jejuni* résistant à la fluoroquinolone chez les poulets, qui sont une importante source d'infection de *C. jejuni* aux États-Unis. Utilisant des données des études épidémiologiques et du système de surveillance FOODNET aux États-Unis, le modèle a estimé le nombre le plus probable de personnes malades souffrant d'une infection de *Campylobacter* résistant et la plage possible d'infections de *C. jejuni* résistant à la fluoroquinolone, qui se produisent en un an aux États-Unis, ainsi que celles qui sont traitées par les médecins avec des fluoroquinolones.

En 2000, la FDA a étendu son évaluation des risques à la gestion des risques avec la publication de « An Approach for Establishing Thresholds in Association with the Use of Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals » (21). Elle identifie le concept d'un seuil de résistance chez les humains, au-delà duquel le risque de maladie chez les gens n'est plus acceptable, et elle décrit en détail une méthodologie proposée pour établir ces seuils. Ces concepts ont été discutés et critiqués lors de réunions publiques. La FDA n'a cependant pas encore publié ses lignes directrices finales sur l'utilisation des seuils.

En 1989, le National Research Council (NRC) Institute of Medicine a publié une évaluation des risques intitulée « Human Health Risks with the Subtherapeutic Use of Penicillin and Tetracyclines in Animal Feed » (22). Cette évaluation a utilisé des méthodes semblables conceptuellement à la plus récente évaluation de la FDA. L'ancienne évaluation était centrée sur le nombre annuel de décès humains attribuables aux infections de *Salmonella* résistants, à partir de médicaments dans les aliments.

## Europe

En juillet 1999, le Comité des médicaments vétérinaires de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM) a publié une évaluation qualitative du risque de *Salmonella* Typhimurium et de la catégorie des antimicrobiens quinolone-fluoroquinolone dans l'UE (23). En particulier, l'évaluation pose la question suivante : « Quel est le risque d'effets négatifs sur la santé humaine provenant du développement de *S. Typhimurium* résistant aux antibiotiques pour les (fluoro)quinolones, causée par l'utilisation des (fluoro)quinolones comme médicaments à usage vétérinaire, avec le bétail des fermes ? » Un certain nombre de voies éventuelles pour les risques ont été examinées avec le résultat que la probabilité d'effets indésirables pour la santé est faible, mais que le niveau d'incertitude générale est élevé.

## Royaume-Uni

Le Royaume-Uni a connu plus que sa part de crises liées à la salubrité des aliments. Il a récemment revu ses procédures de risques et a eu recours à des groupes consultatifs d'experts (24, 25). Essentiellement, ces examens mettent en lumière les diverses approches employées dans les méthodes d'évaluation des risques associées à la salubrité des aliments et la nécessité de lier étroitement les étapes essentielles de l'analyse des risques (communication, gestion et évaluation). Les examens ont noté des améliorations dans l'ouverture et l'accessibilité des procédures concernant les risques au Royaume-Uni, mais mentionnent que les communications pourraient être meilleures. Il a été souligné que la distinction entre risques volontaires et involontaires et les besoins des groupes vulnérables demandaient une reconnaissance plus approfondie. On a aussi exposé un certain nombre des meilleures pratiques aux comités qui conseillent le gouvernement à propos des risques.

## Office international des épizooties

Le groupe spécial de l'Office international des épizooties (OIE) sur la résistance aux médicaments antimicrobiens a publié un ensemble provisoire de lignes directrices intitulé « Antibiorésistance : méthodologie d'analyse du risque appliquée à l'impact potentiel sur la santé publique des bactéries d'origine animale résistantes aux antibiotiques » (26). Il contient des descriptions détaillées des principes d'analyse du risque et une description générale des bonnes pratiques d'analyse du risque en relation avec la résistance aux antimicrobiens.

## Le principe de précaution

Le principe de précaution énonce qu'il ne faut pas attendre d'obtenir une certitude scientifique avant de prendre des mesures de réduction des risques (18). L'interprétation par l'Union Européenne du principe de précaution présuppose qu'un processus ou une pratique peut entraîner des effets négatifs. Si, après une évaluation scientifique, il reste une incertitude suffisante au sujet du risque, cela justifie le recours à des mesures de précaution (27). La décision d'agir ou non, c.-à-d., de prendre des mesures de gestion du risque, évalue souvent les conséquences politiques de chaque option. Théoriquement, le principe de précaution est compatible avec une analyse qualitative des risques, mais d'autres pays n'appartenant pas à l'Union Européenne croient que le principe de précaution pourrait servir à des fins incompatibles avec les accords commerciaux existants. On peut trouver d'autres renseignements à propos des principes du gouvernement du Canada concernant des mesures de précaution dans un document publié en septembre 2001 (28).

## Élaboration des politiques fondées sur la science : appréciation de la preuve

Les scientifiques qui ont étudié la question conviennent généralement que l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation peut sélectionner des bactéries résistantes et que certaines d'entre elles peuvent être transférées aux humains. Cependant, on a eu du mal à évaluer l'échelle ou l'ampleur de ce processus et de tous ses effets. Toutefois, le Comité fut impressionné par l'approche fondée sur des preuves adoptée par le Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR) australien, et son examen de la documentation (29). De ce fait, il a décidé de s'inspirer grandement de l'approche et des renseignements du JETACAR. Le Comité RAM fait souvent référence au document du JETACAR en appréciant les preuves sur les effets de l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation sur la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries pathogènes pour l'être humain au Canada (29, 30).

### Hypothèses

D'après les preuves disponibles, le Comité est d'accord avec les hypothèses suivantes faites par le JETACAR :

#### 1. Hypothèses épidémiologiques

Les animaux qui sont d'importants producteurs d'aliments sont la plus grande source de *Salmonella* non typhoïde, de *Campylobacter jejuni* et d'*Escherichia coli* producteur de la toxine shiga. La principale voie de transmission de ces sérieuses bactéries pathogènes entériques passe par la chaîne alimentaire. D'autres bactéries commensales moins virulentes des animaux, dont diverses espèces d'*Enterococcus*, atteignent aussi les gens par la chaîne alimentaire. L'agriculture intensive promeut le transfert et la réinfection des bactéries entériques entre les animaux et leur environnement. Il existe aussi d'autres voies en plus de la chaîne alimentaire, par lesquelles des bactéries résistantes peuvent atteindre des humains à partir des animaux (p. ex., contact direct avec des animaux infectés, eau, contamination environnementale), mais ces voies sont probablement moins importantes que la chaîne alimentaire.

#### 2. Hypothèses concernant la résistance bactérienne

Les bactéries possèdent des mécanismes de changement génétique mutationnel pour la résistance aux antimicrobiens, ainsi que des moyens de transférer cette résistance parmi des bactéries non apparentées. Il existe un vaste réservoir de facteurs de résistance génétique bactérienne dans les populations bactériennes associées aux animaux et dans l'environnement de ces animaux, ainsi qu'une grande capacité de transfert de la résistance. L'exposition des animaux aux médicaments antimicrobiens sélectionne l'apparition de bactéries résistantes et de leur amplification ultérieure. Une fois acquise, la résistance aux antimicrobiens peut se perdre lentement. Des mécanismes efficaces existent chez les bactéries en vue d'une accumulation d'une multirésistance aux médicaments au fil du temps.

### Méthode fondée sur le poids de la preuve

Dans l'univers complexe de la médecine, il peut être difficile de démontrer une relation de cause à effet entre des événements. Par exemple, la démonstration du lien entre le fait de

fumer des cigarettes et le cancer du poumon a été documentée par des études de cas-témoins bien conçues provenant de plusieurs centres, plutôt que par des études plus directes. Dans une étude plus directe, par exemple, des personnes choisies au hasard fumeront 40 cigarettes par jour pendant 30 ans, tandis qu'un groupe-témoin choisi au hasard se verra refuser l'accès à des cigarettes. Puisque ces études sont parfaitement contraires à l'éthique, la médecine a élaboré différents critères pour évaluer la qualité de la preuve de l'association entre des événements. Un tel système, le National Health and Medical Research Council Quality of Evidence Rating System australien, est présenté dans le tableau 6.1.

À cette échelle, la cotation I représente le niveau le plus élevé possible de preuves. Pour la résistance aux antimicrobiens, le niveau le plus élevé de preuves ne devrait pas pouvoir dépasser la cotation III, à cause de la quasi impossibilité d'effectuer des études contrôlées sur des échantillons aléatoires, qui examinent le transfert horizontal de la résistance. Pour donner une idée, la preuve actuelle de l'association entre le tabagisme et le cancer du poumon est cotée III-2.

Le Comité a adopté les National Health and Medical Research Council Quality of Evidence Criteria australiens (tableaux 6.1 et 6.2) et les modifications faites par le comité de révision du JETACAR en évaluant les preuves au cours de la préparation des réponses aux quatre questions essentielles qui suivent :

1. *L'administration de médicaments antimicrobiens aux animaux at-il pour résultat l'apparition de bactéries résistantes aux antimicrobiens?*
2. *Ces bactéries résistantes passent-elles des animaux aux humains?*
3. *Ces bactéries résistantes provoquent-elles des maladies chez les humains?*
4. *Les gènes de résistance de ces bactéries se propagent-ils chez les bactéries pathogènes des humains?*

Tableau 6.1. National Health and Medical Research Council Quality of Evidence Rating System australien et modification par le JETACAR pour examiner les preuves d'effets indésirables de l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation sur la résistance des bactéries pathogènes de l'être humain (reproduit de 29)

<b>Cotation NHMRC</b>	<b>Source des preuves</b>	<b>Modification de l'examen du JETACAR</b>
I	Examen systématique de tous les essais contrôlés aléatoires pertinents	Ne s'applique pas
II	Au moins un essai aléatoire contrôlé convenablement conçu	Études expérimentales contrôlées d'exposition <i>in vivo</i> à des médicaments antimicrobiens
III-1	Preuves obtenues à partir d'essais contrôlés non aléatoires de haute qualité	Études de grande ampleur montrant la concordance de souches de déterminants de la résistance ou de clonalité entre les isolats provenant d'animaux, d'aliments et d'humains (des études expérimentales et des études contrôlées sont aussi incluses dans cette catégorie)
III-2	Preuves d'études analytiques de haute qualité de cohortes ou de cas-témoins, provenant idéalement de plus d'un centre de recherche	Preuves d'une cohorte du développement de la résistance dans des populations définies, avec différentes caractéristiques d'exposition (p. ex., des comparaisons de données de l'ensemble du pays ou des comparaisons de cohortes agricoles)
III-3	Preuves obtenues de séries chronologiques multiples avec ou sans intervention. Résultats spectaculaires dans les expériences non contrôlées	Le développement de la résistance au fil du temps dans la même population, après un changement des conditions d'exposition ou l'introduction d'un nouvel agent
IV	Opinions d'autorités respectées, d'après des expériences cliniques, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts	Tel que décrit

Le Comité a ajouté à JETACAR « la qualité des preuves des effets sur la santé humaine », en tentant d'évaluer qualitativement l'ampleur de ces effets. Le Comité a aussi utilisé (et dans certains cas adapté) le système de classification qualitative de l'importance des médicaments pour la santé humaine et le potentiel de propagation de la résistance chez les humains du document conceptuel de la FDA (20).

## **Évaluation des risques – classification des risques pour la santé humaine des antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation**

On peut utiliser diverses méthodes pour évaluer le risque lié à la résistance, dont la description et l'énumération des cas documentés de maladies humaines, l'analyse des données sur les maladies provenant des programmes de surveillance de la résistance, l'extrapolation des expériences avec des animaux ou l'utilisation de modèles d'exposition et de maladies humaines (31). Une étude approfondie des maladies survenant naturellement chez les humains est la méthode traditionnelle et peut-être la plus fiable; toutefois, elle est gravement entravée dans bien des situations par les limites de notre capacité technique à corréliser correctement la maladie avec l'exposition aux risques, par exemple, des bactéries résistantes provenant du traitement antimicrobien d'animaux destinés à l'alimentation. On peut recueillir des données scientifiques pour l'évaluation du risque à partir de diverses sources, dont la documentation scientifique publiée, les rapports gouvernementaux et l'industrie.

### **Analyse des risques liés à la résistance réalisée par le Comité**

En ayant recours à l'opinion d'experts du Comité et en utilisant les renseignements de l'examen de la documentation du JETACAR, le Comité a fait des estimations quantitatives des facteurs importants pour estimer les risques liés à la résistance pour la santé humaine de quelques médicaments choisis, représentant des catégories importantes de la médecine humaine et/ou vétérinaire. Ces exemples visent à montrer les types de renseignements qu'il faudrait utiliser lors de l'analyse des risques, pour donner une indication des lacunes des connaissances et des incertitudes avec lesquelles il faut composer et pour démontrer les difficultés rencontrées lorsque l'on tente d'équilibrer les risques et les avantages.

Le tableau 6.3 montre l'évaluation réalisée par le Comité de l'importance de chaque catégorie de médicament choisie pour la santé humaine, le niveau auquel se produit la résistance chez les agents zoonotiques entériques ou les bactéries commensales, et les preuves des effets de la résistance sur la santé humaine. En additionnant les renseignements semi-quantitatifs de chaque colonne, le Comité en est arrivé à une « note » totale subjective des effets de la résistance chez les humains. Il faudrait souligner que cette note subjective est relative et non absolue. En termes classiques d'évaluation des risques, ces renseignements sont liés à l'évaluation des risques et aux étapes de la caractérisation des risques.

Le tableau 6.4 résume l'évaluation réalisée par le Comité des potentialités de propagation de la résistance pour la même catégorie d'antimicrobiens. Cela fournit un apport à l'étape de l'évaluation de l'exposition dans le modèle classique. Le but visé était de catégoriser de manière subjective la potentialité de propagation comme élevée (É), moyenne (M) et faible (F), d'après le système du document conceptuel de la FDA (31). Pour ce faire, le Comité a évalué le spectre de l'activité de la catégorie de médicament, les doses utilisées (thérapeutiques ou subthérapeutiques), les voies habituelles d'administration, la gamme d'espèces pour lesquelles les médicaments sont homologués au Canada (à l'exception des fluoroquinolones et des glycopeptides), le fait que les médicaments sont administrés à des animaux particuliers ou à des groupes, et l'estimation faite par le Comité (en l'absence de données nationales sur la surveillance de l'utilisation des médicaments) de la proportion probable d'animaux ou de troupeaux traités avec ces médicaments au Canada.

Dans le tableau 6.5, le Comité présente certaines données socio-économiques que les organismes de réglementation devraient utiliser lorsqu'ils prennent des décisions, particulièrement des estimations subjectives des effets bénéfiques éventuels des antimicrobiens. Pour cet exercice, le Comité n'a pas tenté de résumer d'autres données socio-économiques qui pourraient servir à la prise de décision, y compris, mais pas exclusivement, la prise en considération du bien-être des animaux et des effets économiques quantitatifs.

Tableau 6.2. Qualité de la cotation des preuves à l'aide de l'échelle des preuves de l'Australian National Health and Medical Research Council (de 29).

Bactérie pathogène	Médicament(s) vétérinaire(s) préoccupant(s) (catégorie de médicament)	Médicament(s) pour usage humain préoccupant(s)	Q1. Développement d'une résistance après exposition?	Q2. Propagation des animaux aux humains?	Q3. Des clones résistants des animaux causent des maladies chez les humains?	Q4. Transfert horizontal de la résistance dans les agents pathogènes des humains?
Qualité de la cotation des preuves						
<i>Enterococcus</i> spp.	Avoparcine (Glycopeptide)	Vancomycine	Oui (III-2)	Oui (III-2)	Oui (IV)	Oui (III-1)
	Tylosine, Spiramycine, Kitasamycine, Oléandomycine (Macrolide)	Érythromycine, lincosamides	Oui (II) (tylosine)	Oui (III-2)	Inconnu	Oui (III-1)
	Virginiamycine (Streptogramine)	Pristinamycine Quinipristine/ dalfopristine	Oui (III-2)	Oui (IV)	Inconnu	Inconnu
<i>Escherichia coli</i>	Nourséthricine	Aucun médicament de cette catégorie	Oui (III-2)	Oui (III-3)	Inconnu	Oui (IV)
	Apramycine (Aminoglycoside)	Gentamicine, Tobramycine	Oui (III-2)	Oui (IV)	Inconnu	Oui (IV)
<i>Campylobacter jejuni</i>	Acide oxolinique, Fluoroquinolone	Ciprofloxacine, Acide nalidixique, Norfloxacine	Oui (II)	Oui (III-2)	Oui (III-2)	Rare (?)
<i>Salmonella</i> sérovar (multi-résistants)	Catégories de médicaments multiples	Catégories de médicaments multiples	Oui (III-3)	Oui (III-3)	Oui (III-3)	Oui (IV)

Finalement, le tableau 6.6 résume les renseignements des tableaux précédents, y compris les notes des effets sur la santé humaine, les potentialités de propagation de la résistance et les avantages globaux de l'utilisation d'antimicrobiens. C'est le genre de renseignements dont on peut se servir pour évaluer qualitativement les avantages et les risques, comme aide à la prise de décision. Par exemple, dans le jugement du Comité, l'utilisation de glycopeptides aurait des potentialités élevées d'effets sur la santé humaine et de propagation de la résistance et des potentialités modérées des avantages. Le Comité ne pense pas que les avantages l'emportent sur les risques pour la catégorie des glycopeptides comme stimulateurs de croissance. À l'inverse, le Comité pense que les ionophores ont de faibles possibilités d'avoir des effets sur la santé humaine (certains sont utilisés chez les humains et la sélection d'une résistance croisée n'est pas apparue), des potentialités élevées de propagation de la résistance et des potentialités élevées des avantages (comme stimulateurs de croissance et anticoccidiens). Le Comité estime donc que, dans ce cas, les avantages l'emportent sur les risques. La situation d'autres catégories de médicaments mentionnées dans les tableaux (aminoglycosides et fluoroquinolones) et des médicaments non mentionnés est plus complexe et mérite une analyse plus détaillée.

Les renseignements présentés dans les tableaux 6.3 à 6.6 sont nécessairement une simplification de phénomènes complexes; le Comité n'a pas tenté de représenter explicitement tous les facteurs qui affectent la résistance, ni les innombrables incertitudes qui existent dans ces données. Il ne faudrait pas considérer les données présentées comme des faits, mais comme la meilleure estimation du Comité, basée sur ses connaissances collectives de la documentation scientifique et de l'expérience sur le terrain. Le Comité estime que ces renseignements sont utiles à des fins de communication, mais en pratique, les prises de décision de réglementation devraient comporter un examen plus approfondi de la documentation scientifique, des consultations avec les groupes concernés, des analyses plus détaillées des risques posés et une évaluation des facteurs scientifiques et non scientifiques pour chaque médicament. Néanmoins, les preuves scientifiques ne seront probablement jamais tout à fait complètes, et les décisions devront se prendre sur la base de renseignements imparfaits et mis à jour à mesure de l'accessibilité de nouvelles données.

## **Analyse : gérer les risques liés à la résistance**

Au Canada, la responsabilité de la gestion des risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens ne relève pas uniquement de Santé Canada; les gouvernements provinciaux, les vétérinaires, les éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation et les compagnies pharmaceutiques ont un rôle à jouer. Toutefois, Santé Canada a des responsabilités spéciales de réglementation qui sont particulièrement importantes pour gérer les risques provenant de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Le Comité pense qu'une politique de réglementation rigoureuse est le mécanisme le plus important pour protéger la santé publique dans ce domaine. En formulant cette politique, Santé Canada doit prendre des décisions difficiles et controversées, par exemple, permettre la vente, aux fins d'utilisation avec les animaux, de certains antimicrobiens nouveaux ou existants d'importance cruciale pour les humains, l'utilisation d'antimicrobiens comme stimulateurs de croissance, la vente d'antimicrobiens sans ordonnance et l'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'antimicrobiens prescrite par les vétérinaires.

Les principes d'une prise de décision avisée dans le secteur de la santé publique ne sont pas nouveaux pour Santé Canada. Le « Cadre décisionnel de Santé Canada pour l'identification, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé » (15) est une excellente vision générique

de l'analyse des risques et des prises de décision. Il est conçu pour protéger les Canadiens et il est compatible avec les principes de l'analyse des risques adoptés dans d'autres pays. Cependant, rien ne prouve que ce cadre est appliqué comme il devrait l'être au risque lié à la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes des humains, qui peuvent dériver de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Santé Canada devrait étudier et adopter diverses méthodes pour identifier, analyser et gérer les risques liés à la résistance.



Tableau 6.3. Évaluation du Comité de l'importance des preuves scientifiques sur les conséquences de la résistance sur la santé humaine pour des médicaments choisis

Catégorie de médicament antimicrobien (exemple de médicaments utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation)	Preuves des conséquences de la résistance sur la santé humaine (qualité des preuves à l'aide de l'échelle de l'Australian National Health and Medical Research Council)				Conséquences sur la santé humaine			Somme (A–G)
	A	B	C	D	E	F	G	
	Développement de la résistance après l'exposition à un médicament <sup>a</sup>	Propagation des animaux aux humains	Des clones résistants chez les animaux causent des maladies chez les humains	Transfert horizontal de la résistance chez les agents pathogènes des humains	Importance de la catégorie de médicament en médecine humaine (exemple de médicaments utilisés chez les humains)	Degré de résistance chez les agents zoopathogènes entériques Gram négatifs	Degré de résistance chez les bactéries commensales ou non entériques	
Aminoglycoside (gentamicine, néomycine)	+++ ( <i>Salmonella, E. coli</i> ) III-2	++ (IV)	++ (IV)	?	++ (Gentamicine) (IV)	++ ( <i>Salmonella</i> ) (IV)	++ ( <i>E. coli</i> ) (IV)	M
Fluoroquinolone <sup>b</sup> (enrofloxacin)	+++ ( <i>Campylobacter</i> ) (II)	+++ (III-2)	+++ (III-2)	?	+++ (Ciprofoxicine) (IV)	+ ( <i>Campylobacter, Salmonella</i> ) (IV)	+ ( <i>E. coli</i> ) (IV)	É
Glycopeptide <sup>b</sup> (avoparcine)	+++ ( <i>Enterococcus</i> ) III-2	+++ III-2	+++ IV	+++ III-1	+++ (Vancomycine) (IV)	-	+++ VRE (IV)	É
Ionophore (monensine)	+	?	?	?	-	-	?	- ou F

<sup>a</sup> Colonnes A-G: +++ = élevé; ++ = moyen; + = faible; - nul

<sup>b</sup> Au Canada, il n'y a pas actuellement de fluoroquinolones ou de glycopeptides homologués à des fins d'utilisation avec des animaux destinés à l'alimentation, mais ils sont importants sur le plan international

<sup>c</sup> Adapté de la classification du document conceptuel de la FDA concernant la potentialité de propagation : É = élevée; M = moyenne; F = faible

Tableau 6.4. Évaluation du Comité de la potentialité de propagation de la résistance (qualité des preuves = IV à l'aide de l'échelle d'ANHMRC)

Médicament antimicrobien	Spectre (étroit ou large)	Dose	Voie d'administration	Durée moyenne de traitement	Utilisation approuvée chez les espèces animales au Canada <sup>a</sup>	Stimulation de la croissance (SC), traitement en groupe (TG) ou individuel (TI)	Proportion des animaux - troupeaux traités	Note combinée de la potentialité de propagation (somme subjective des autres colonnes) (É, M, F) <sup>b</sup>
Aminoglycoside (gentamicine, néomycine)	Large	Thérapie	Parentérale	<1 semaine	Pet, Cha, D, Pou, Che	TI, TG	<1 %	F (M pour le traitement de groupes (TG))
Fluoroquinolone (enrofloxacin) <sup>c</sup>	Large	Thérapie	Parentérale, orale	<1 semaine	Aucune au Canada	TI, TG	<1 %	F (M pour TG)
Glycopeptide (avoparcine) <sup>c</sup>	Étroit	Stimulation de la croissance	Orale	<4 semaines	Aucune au Canada	SC	Aucun au Canada	É (si utilisée)
Ionophore (p. ex., monensine, salinomycine et autres)	Étroit	Stimulation de la croissance, anticoccidiens	Orale	<8 semaines	Pou, D, B, P	SC, TG	<80 %	É

<sup>a</sup> B = bovins, P = porc, Pou = poulet, D = dindon, Oi = oiseau, Poi = poisson, Che = cheval, M = mouton, Chè = chèvre, Pé = Poule d'élevage, PG = poulet à griller, Pet = porcelet, Ca = Canard, O = oie

<sup>b</sup> Adapté de la classification du document conceptuel de la FDA concernant la potentialité de propagation : É = élevée; M = moyenne; F = faible

<sup>c</sup> Les fluoroquinolones ou les glycopeptides ne sont pas actuellement homologués à des fins d'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada, mais ils sont importants sur le plan international

Tableau 6.5. Estimation subjective des avantages des antimicrobiens pour la prise de décision sur la réglementation de la résistance aux antimicrobiens

Médicament antimicrobien	Effets avantageux			
	A	B	C	(Somme A + B + C)
	Indice de consommation ou stimulateur de croissance <sup>a</sup>	Prophylaxie ou lutte contre les maladies	Thérapie	Total des avantages (note combinée subjective) <sup>b</sup>
Aminoglycoside (Gentamicine, néomycine)	-	++	+++	M
Fluoroquinolone <sup>c</sup> (enrofloxacin)	-	-	+++	É
Glycopeptide (avoparcine)	+++	-	-	M
Ionophore (monensine, salinomycine et autres)	+++	+++ (anticoccidiens)	-	É

<sup>a</sup> Colonnes A-C : +++ = élevé; ++ = moyen; + = faible; - nul

<sup>b</sup> Classification de la potentialité des avantages : É = élevée; M = moyenne; F = faible

<sup>c</sup> Les fluoroquinolones ou les glycopeptides ne sont pas actuellement homologués à des fins d'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada, mais ils sont importants sur le plan international

Tableau 6.6. Sommaire des estimations des conséquences sur la santé humaine, de la potentialité de propagation et des avantages

Médicament antimicrobien	Conséquence sur la santé humaine (note combinée des conséquences et des preuves du tableau 6.3)	Potentialité de propagation (note combinée du tableau 6.4)	Total des avantages (note combinée du tableau 6.5)
Aminoglycoside (Gentamicine, néomycine)	M	F (M pour traitement de groupe (TG))	M
Fluoroquinolone (enrofloxacin)	É	F (M pour TG)	É
Glycopeptide (avoparcine)	É	É (si utilisée)	M
Ionophore (monensine, salinomycine et autres)	- ou F	É	É

É = élevée; M = moyenne; F = faible

Certaines méthodes peuvent être assez simples et utilisent des méthodes traditionnelles (par ex., avoir recours à l'opinion scientifique d'experts), certaines peuvent être qualitatives, d'autres quantitatives; certaines peuvent comporter la modélisation du continuum de la ferme à la table; d'autres peuvent se baser sur la résistance et la surveillance de l'utilisation des médicaments. Un examen sommaire de la documentation scientifique et des méthodes scientifiques d'autres pays montre qu'il n'y a pas de méthode ou d'ensemble de méthodes parfaites pour évaluer les risques liés à la résistance. Santé Canada devrait collaborer avec des organismes analogues d'autres pays et la collectivité scientifique pour élaborer de meilleures méthodes d'analyse des risques.

Avant de mettre en œuvre de nouvelles mesures réglementaires, Santé Canada devrait tenir compte de l'ampleur du problème de la résistance, des risques et des avantages rattachés à l'utilisation d'antimicrobiens au Canada, des conséquences des interventions sur la société et du meilleur emploi des ressources à sa disposition. Santé Canada devrait aussi consulter les Canadiens et communiquer clairement les problèmes résultant des risques liés à la résistance, son processus d'évaluation et d'étude des options de gestion des risques, ainsi que la justification de ses décisions. Cela serait conforme à la politique des organismes de réglementation canadiens.

Malheureusement, l'utilisation d'antimicrobiens s'accompagne toujours de risques liés à la résistance et Santé Canada doit décider quels risques sont acceptables en regard des avantages acquis. On ne peut simplement cesser arbitrairement d'approuver l'utilisation de nouveaux antimicrobiens du simple fait que des risques

de résistance existent. Des animaux continueront de tomber malades et, de ce fait, la nécessité d'un traitement efficace pour protéger le bien-être des animaux et l'investissement financier des producteurs persistera. Le manque d'antimicrobiens approuvés efficaces est un motif principal pour l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments. Le Comité est d'accord avec le JETACAR australien, qui conclut que l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux devrait être réservée à des situations dont les avantages sont clairs et importants.

Le Comité pense que les avantages sont plus clairs et plus importants lorsque les antimicrobiens sont utilisés pour effectuer une thérapie dans des conditions d'utilisation prudente et avec l'ordonnance d'un vétérinaire. Les avantages sont moins clairs et moins importants lorsque ces médicaments sont utilisés dans un but prophylactique (surtout lorsque cette utilisation est réalisée couramment) ou pour stimuler la croissance, alors que les avantages sont quasiment entièrement économiques. Pour justifier le maintien de l'utilisation, ces avantages doivent l'emporter sur les risques liés à la résistance et sur les coûts connexes (par ex., contribution d'un vétérinaire, coût des médicaments, prévention des résidus). Compte tenu des renseignements décrits dans le présent chapitre et dans les chapitres précédents, le Comité pense que le risque lié à la résistance pour la santé humaine s'accroît lorsque des médicaments sont importants pour assurer la santé humaine, lorsque le traitement est administré à des groupes entiers d'animaux, lorsque le traitement est de longue durée ou en faible dose et lorsque le traitement est largement utilisé dans le secteur et avec des espèces multiples. Des facteurs non reliés au traitement affectent aussi le risque, par exemple l'élevage intensif des animaux, le mélange d'animaux de sources multiples et l'utilisation d'autres moyens de prévention de la maladie (par ex., des vaccins, la biosécurité).

En formulant ses recommandations dans l'ensemble de ce rapport, le Comité s'est efforcé d'appliquer les bons principes d'analyse des risques. Néanmoins, le Comité n'avait ni la préparation, ni la capacité pour effectuer des analyses approfondies des risques de toutes les utilisations d'antimicrobiens chez les animaux. Toutefois, il était prêt à utiliser son expertise pour montrer le type d'information nécessaire afin d'évaluer qualitativement les risques liés à certains médicaments (comme cela est expliqué précédemment). Analyser convenablement les risques liés à la résistance est une tâche décourageante; Santé Canada devra établir l'ordre de priorité de ses efforts dans ce domaine en créant ses compétences. Le Comité pense qu'il faudrait accorder la priorité la plus élevée à l'évaluation des risques des demandes de nouveaux médicaments. La réévaluation des allégations des médicaments existants devrait se centrer sur les médicaments de grande importance pour la santé humaine et sur les médicaments utilisés d'une manière qui améliore la sélection et la propagation de la résistance, surtout d'une utilisation à long terme, et dans les aliments.

Le Comité est particulièrement préoccupé par les stimulateurs de croissance. Plusieurs stimulateurs de croissance utilisés au Canada sont les mêmes médicaments que ceux utilisés chez les humains ou sont apparentés à ceux-ci ou peuvent sélectionner la résistance à des médicaments utilisés chez les humains. Les stimulateurs de croissance représentent un pourcentage considérable du nombre total d'expositions totales aux antimicrobiens. Ils sont utilisés pendant de longues périodes, donnés à des groupes entiers d'animaux, souvent à des faibles doses et éventuellement à un grand nombre de troupeaux. En outre, ils ne sont pas utilisés

avec l'ordonnance d'un vétérinaire ou pour traiter des infections chez des animaux. Certains membres estimaient que les stimulateurs de croissance facilitent des pratiques d'élevage d'animaux malsaines et donc douteuses en ce qui a trait au bien-être des animaux. D'autres encore se préoccupaient des conséquences économiques pour les éleveurs et des conséquences pour le commerce international des modifications de la politique sur les stimulateurs de croissance. Le Comité a donc jugé bon d'examiner les risques et les avantages rattachés à cette pratique et de créer une recommandation spéciale.

Diverses options ont été identifiées et étudiées et le Comité est parvenu à un consensus partiel. Une majorité a favorisé une recommandation modifiée à partir d'autres rapports (JETACAR, OMS), énoncée comme suit :

« Évaluer les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance ou pour l'indice de consommation, en utilisant des principes d'analyse des risques rigoureux, et procéder rapidement à une élimination progressive des allégations concernant les antimicrobiens qui ne répondent pas aux critères suivants : une efficacité manifeste, concernant des produits rarement utilisés en thérapie humaine, si jamais ils le sont, et ne pouvant guère diminuer l'efficacité de tout autre antimicrobien prescrit pour traiter des infections humaines par le développement de souches résistantes ».

Les autres options étudiées et favorisées par une minorité étaient les suivantes :

« Il ne faudrait pas utiliser d'antimicrobiens pour stimuler la croissance ».

« Les antimicrobiens destinés à stimuler la croissance et l'indice de consommation ne devraient pas être utilisés, à moins que leur efficacité ne soit démontrée; ils comprennent des produits rarement utilisés, s'ils le sont, chez les humains et ils ne diminuent probablement pas l'efficacité d'autres antimicrobiens prescrits pour traiter les infections des animaux ou des humains par le développement de souches résistantes. Les produits qui ne respectent pas ces critères devraient être retirés rapidement, par l'intermédiaire d'une loi, si nécessaire ».

Le Comité s'est demandé s'il devait inclure un calendrier pour la mise en application de cette recommandation, mais il a décidé de ne pas le faire parce que l'on ne connaît pas le temps nécessaire pour entreprendre des analyses des risques satisfaisantes. Le Comité s'est aussi demandé s'il fallait inclure l'importance des médicaments pour la santé des animaux comme critère pour en maintenir l'usage et en a étudié le pour et le contre (tableau 6.7). Il a été décidé de ne pas recommander l'inclusion de ce critère.

Tableau 6.7. Le pour et le contre de l'inclusion de l'importance pour la santé des animaux comme critère d'évaluation des risques liés à la résistance provenant des stimulateurs de croissance

<b>Importance pour la santé des animaux</b>	
<b>Pour</b>	<b>Contre</b>
Utiliser les mêmes médicaments pour la stimulation de la croissance et la thérapie peut mener à une résistance plus élevée (p. ex., tétracyclines, pénicillines) et à une perte de l'efficacité thérapeutique de certains médicaments chez certaines espèces	Dépasse le mandat du Comité
Nécessité d'utiliser chez les animaux des médicaments plus coûteux et plus récents, de grande importance pour la santé humaine	Certains n'y voient pas une question importante
On prévoit une diminution des nouveaux médicaments sur le marché; nous devons donc utiliser de façon plus prudente ceux que nous avons	Éliminerait la plupart ou toutes les allégations

## Conclusion

L'utilisation d'antimicrobiens entraîne un certain niveau de risque lié à la résistance, parce que les antimicrobiens peuvent sélectionner des bactéries résistantes et certaines d'entre elles peuvent être transférées aux humains et causer des maladies. Cependant, cela ne se produit pas toujours, ni même habituellement. Le risque lié à la résistance (la probabilité et les conséquences de la résistance aux antimicrobiens pour la santé humaine) augmente lorsque les médicaments utilisés chez les animaux sont importants pour la santé humaine, lorsque le traitement est administré à des groupes entiers d'animaux, est de longue durée ou à de faibles doses, lorsqu'il est largement utilisé dans le secteur de l'élevage, chez de multiples espèces, et lorsque les conditions sont favorables à la propagation d'infections résistantes dans les populations d'animaux et d'humains.

On peut au moins partiellement contrôler ou gérer les risques liés à la résistance. Plusieurs stratégies existent à cet effet. Choisir la stratégie optimale pour gérer le risque lié à la résistance (y compris la non-intervention, le cas échéant) nécessite une évaluation minutieuse de la nature du risque, du coût et de l'efficacité de s options de gestion possibles, la prise en compte de questions socio-économiques et une communication efficace.

L'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux devrait être réservée aux situations dans lesquelles les avantages sont clairs et importants.

## Recommandations

14. Employer des méthodes rigoureuses d'analyse des risques afin de gérer les risques rattachés à la résistance aux antimicrobiens.
15. Améliorer la transparence de l'évaluation et de la gestion des risques en rapport avec la résistance aux antimicrobiens. Expliquer ce que l'on connaît au sujet des risques, l'étendue et les limites des connaissances scientifiques, la façon dont l'incertitude est prise en ligne de compte et comment la santé humaine sera protégée.
16. Effectuer, d'après les risques encourus, des évaluations des effets éventuels sur la santé humaine de toutes les utilisations des médicaments antimicrobiens dans l'élevage des animaux destinés à l'alimentation, y compris les produits actuellement approuvés. Dans l'évaluation des produits actuellement approuvés, accorder la priorité à ceux considérés comme étant les plus importants pour la santé humaine (p. ex., les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, les streptogramines et les macrolides). La caractérisation du risque devrait tenir compte de l'importance du médicament ou de membres de la même catégorie de médicaments pour la médecine humaine, de l'exposition éventuelle des humains à des bactéries résistantes aux antimicrobiens et à leurs gènes de résistance provenant des animaux destinés à l'alimentation, ainsi que d'autres facteurs scientifiques appropriés. Il faudrait limiter l'accès aux antimicrobiens jugés essentiels pour la médecine humaine et leur emploi chez les animaux destinés à l'alimentation devrait se justifier par des analyses de culture et des épreuves de sensibilité.
17. Évaluer les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance ou pour l'indice de consommation, en utilisant des principes rigoureux d'analyse du risque, et procéder rapidement à une élimination des allégations concernant les antimicrobiens qui ne répondent pas aux critères suivants : une efficacité manifeste, une utilisation intermittente ou rare en médecine humaine, et/ou l'efficacité de d'autres antimicrobiens prescrits pour le traitement d'infections humaines n'est pas affectée par le biais du développement de souches résistantes.

## Références

1. The Presidential Commission/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management, *Framework for the environmental health risk management. Final report I*, Washington, D.C., The Presidential Commission/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management, 1997 <http://www.riskworld.com/> (consulté le 8 mai 2002)
2. D. Vose, Risk analysis: a quantitative guide. J. Wiley, Chichester, England, 2000.
3. Society for Risk Analysis (SRA), Society for risk analysis. <http://www.sra.org> déc. 2001, (consulté le 8 mai 2002)
4. Society for Risk Analysis, «Society for risk analysis principles of risk analysis», *RISK Newsletter 2001*, vol. 21 n° 3, 2001, p. 6.
5. National Research Council (NRC), *Science and judgement in risk assessment*, Washington D.C., National Academy Press, 1994.
6. Committee on Drug Use in Food Animals, *The use of drugs in food animals, benefits, and risks*, Washington, D.C., National Academy Press, 1999.
7. Office des normes générales du Canada, «Agriculture biologique, Norme nationale du Canada», *CAN/CGSB*, 32.310.99, juin 1999.
8. Assemblée parlementaire du conseil de l'Europe, *Ban on antibiotics in food production*, déc. 1999.
9. Gouvernement du Canada. Bureau du Conseil privé, *Gouvernement du Canada Politique de réglementation*, nov. 1999 <http://www.pco-bcp.gc.ca/raoics-srdc/default.asp?Language=e&Page=Home> (consulté le 8 mai 2002)
10. Gouvernement du Canada. Bureau du Conseil privé : Secrétaire du Conseil du Trésor du Canada, *Normes de gestion du processus de réglementation fédérale*, nov. 1996. <http://www.pco-bcp.gc.ca/raoics-srdc/default.asp?Language=e&Page=Home> (consulté le 8 mai 2002)

11. Gouvernement du Canada. Bureau du Conseil privé, *Coopération internationale : option de réglementation des produits potentiellement dangereux*, oct. 1992. <http://www.pco-bcp.gc.ca/raoics-srdc/default.asp?Language=e&Page=Home> (consulté le 8 mai 2002)
12. A. M. Lammerding et A. Ffzail, «Hazard identification and exposure assessment for microbial food safety risk assessment», *Int J Fd Microbiol*, vol. 58, n° 3, 2000, p. 147-157.
13. E. Todd, W. Ross, T. Gellson et coll., *A quantitative risk assessment for Salmonella enteritidis in eggs in Canada*.
14. E. C. D. Todd et J. Harwig, «Microbial risk analysis of food in Canada», *J Food Prot (Suppl)*, vol. 10, n° 8, 1996.
15. Équipe de gestion des risques, *Cadre décisionnel de Santé Canada pour l'identification, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé*, Ottawa, 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/transitn/rmf\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/transitn/rmf_f.html) (consulté le 8 mai 2002)
16. Comité du processus d'examen des médicaments du Conseil consultatif des sciences de Santé Canada, *Rapport sur le processus d'examen des médicaments*, Ottawa, Santé Canada, 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/science/drug\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/science/drug_f.html) (consulté le 8 mai 2002)
17. D. Krewski et coll., *Managing health risks from drinking water: a background paper for the Walkerton inquiry*. Toronto, The Walkerton Inquiry, 2001. <http://www.walkertoninquiry.com/> (consulté le 8 mai 2002)
18. Conseil d'experts en science et en technologie, *Avis scientifiques pour l'efficacité gouvernementale (ASEG)*, Ottawa, Secrétariat du Conseil d'experts en sciences et en technologie, Industrie Canada, 1999.
19. Food and Drug Administration (FDA), *Proposed framework for evaluating and assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals*, Washington, D.C., FDA, 1998. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 8 mai 2002)
20. Food and Drug Administration (FDA), *Risk assessment on the human health impact of fluoroquinolone resistant Campylobacter associated with the consumption of chicken*, déc. 1999. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 8 mai 2002)
21. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine, *An approach for establishing thresholds in association with the use of antimicrobial drugs in food-producing animals*, 2000. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 8 mai 2002)
22. Institute of Medicine, *Human health risks with the subtherapeutic use of penicillin or tetracyclines in animal feed*, Washington, D.C., National Academy Press, 1989.
23. Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EEM), *Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products*, EMEA, 1999. <http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm> (consulté le 11 mai 2002).
24. Oxford Economic Research Associates Ltd (OXERA), *Policy, risk, and science: securing and using scientific advice. Contract research report 295/2000 edition*, Norwich (Royaume-Uni), Her Majesty's Stationery Office, 2000. <http://www.foodstandards.gov.uk/> (consulté le 8 mai 2002)
25. S. R. May, *Review of the risk procedures used by the Government's Advisory Committee dealing with food safety*, Royaume-Uni Food Standards Agency, 2000. <http://www.foodstandards.gov.uk/> (consulté le 8 mai 2002)
26. Office international des Épizooties (OIE), Groupe ad hoc d'experts sur l'antibiorésistance, *Antibiorésistance : méthodologie d'analyse du risque appliquée à l'impact potentiel sur la santé publique des bactéries d'origine animale résistantes aux antibiotiques. Directive n° 1*, Paris, Office international des épizooties, 2000. <http://www.oie.int/> (consulté le 8 mai 2002)
27. Commission des Communautés européennes, *Communication de la Commission sur le recours au principe de précaution*, Bruxelles, Commission des Communautés européennes, 2000. [http://europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/index_en.htm) (consulté le 8 mai 2002)
28. Gouvernement du Canada, *Une perspective canadienne sur l'approche/principe de précaution*, sept. 2001.
29. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *JETACAR literature review. Antibiotic resistance in animal enteric bacteria and human disease – a review of the scientific literature*, 1998, Australia, Department of Health and Aged Care, 1998.
30. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *The use of antibiotic in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans*, Commonwealth of Australia, 1999. <http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm> (consulté le 8 mai 2002)
31. J. C. Bailar III et K. Travers, «Review of assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture», *Clin Infect Dis*, 1<sup>er</sup> juin 2002, 34 Suppl 3, p. S135-143.

# Conséquences de la résistance aux antimicrobiens sur la santé animale<sup>a</sup>

## Points essentiels

- On observe régulièrement la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries qui causent des maladies chez les animaux (agents pathogènes des animaux)
- Certaines bactéries (p. ex., *Salmonella* Typhimurium DT 104) sont des agents pathogènes importants des animaux et des humains (zoonoses) et sont multirésistantes aux antimicrobiens
- La résistance chez les agents pathogènes des animaux peut entraîner une morbidité et une mortalité accrues chez les animaux, une utilisation de médicaments plus coûteux et importants pour la médecine humaine ou une utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments
- La résistance chez les agents pathogènes importants des animaux (par ex., *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Escherichia coli*, *Aeromonas*) varie considérablement, soit de 0 à 90 % selon l'antimicrobien testé, les espèces hôtes de l'animal et l'emplacement géographique
- Idéalement, la décision d'administrer une thérapie antimicrobienne devrait s'appuyer sur le diagnostic approprié et le choix des médicaments antimicrobiens devrait être validé par une analyse en laboratoire
- Le Canada ne bénéficie pas d'un système coordonné pour surveiller la résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes des animaux

---

<sup>a</sup> Avec la contribution d'André Broes, de Robert Higgins, de Serge Larivière et de Serge Messier.

D'autres chapitres de ce rapport soulignent les conséquences de la résistance pour la santé humaine. Le présent chapitre s'éloigne de ce thème pour traiter des conséquences pour la santé animale. C'est un sujet important en soi, mais il affecte aussi la santé humaine parce que la résistance chez les agents pathogènes des animaux entraîne l'utilisation chez les animaux des plus récents antimicrobiens, souvent importants pour les humains. Le développement de la résistance aux antimicrobiens est de plus en plus préoccupant pour ce qui est des bactéries pathogènes des animaux et zoonopathogènes, surtout lorsqu'il y a multirésistance. Cette résistance pourrait réduire de manière spectaculaire notre capacité de lutter contre certaines infections microbiennes.

## Résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire

Les principes généraux de la résistance aux antimicrobiens ont été présentés dans le chapitre 2. Le présent chapitre est centré sur les aspects cliniques en médecine vétérinaire. La résistance aux antimicrobiens fait référence à la perte de sensibilité d'une bactérie pathogène sous l'effet d'un antimicrobien, au point où les soins ou le contrôle *in vivo*, c'est-à-dire, le contrôle chez un animal vivant, ne peuvent plus être obtenus avec le médicament. Les essais en laboratoire de la sensibilité à un antimicrobien, c'est-à-dire, la détermination *in vitro* de la sensibilité, devraient traduire la situation réelle ou *in vivo* dans la population animale. En médecine vétérinaire, la corrélation entre les deux situations n'a pas été établie pour la plupart des antimicrobiens. L'interprétation des résultats des tests repose généralement sur les données obtenues chez les humains et les plaques de sensibilité contiennent souvent des médicaments utilisés en médecine humaine (par ex., l'ampicilline). Cependant, la déclaration qu'une souche de bactéries est résistante à un antimicrobien donné, en utilisant des essais *in vitro*, signifie que la souche a généralement perdu une sensibilité « considérable » au médicament, souvent au point tel que le traitement avec l'antimicrobien s'avère inefficace.

## Bactéries préoccupantes

Trois catégories d'agents pathogènes des animaux sont surveillées en médecine vétérinaire :

1. les bactéries pathogènes propres aux animaux;
2. les bactéries affectant les animaux et les humains (agents zoonopathogènes);
3. les bactéries inoffensives (commensales) qui se trouvent normalement chez les animaux et qui peuvent servir de sentinelles. Ces bactéries forment aussi un réservoir de gènes résistants pour les organismes pathogènes.

Un nombre relativement limité de bactéries pathogènes peut causer des maladies graves et contagieuses chez les animaux si aucun traitement n'est administré, par exemple, *Actinobacillus pleuropneumoniae* chez les porcs (tableau 7.1). La plupart des autres bactéries qui peuvent causer des maladies sont des agents pathogènes opportunistes, affectant seulement un animal ou quelques animaux à la fois. Ces bactéries nécessitent la présence de certains facteurs contributifs pour causer une maladie, par exemple, une ventilation insuffisante de l'habitat et des infections virales de l'animal hôte.

Certains organismes pathogènes sont transférés des animaux aux humains (zoonoses) ou vice versa (tableau 7.1). Certains, comme *Salmonella* et *Leptospira*, sont fréquemment associés à des maladies chez les animaux. D'autres, comme *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes* et *Yersinia enterocolitica*, provoquent rarement des maladies chez les animaux domestiques.

Les bactéries sentinelles pour la résistance aux antimicrobiens sont de plus en plus surveillées. *Escherichia coli* et *Enterococcus*, qui sont des habitants normaux du tractus gastro-intestinal des humains, des mammifères et des oiseaux, sont les indicateurs bactériens les plus fréquemment étudiés. Dans ce chapitre, il ne sera question que des bactéries pathogènes d'importance chez les espèces animales citées.

Tableau 7.1. Bactéries pathogènes reconnues chez les espèces d'animaux destinés à l'alimentation

Bactérie pathogène	Espèces d'animaux destinés à l'alimentation				Zoonose
	Poisson	Bovin	Volaille	Porc	
<i>Actinobacillus lignieresii</i>		C <sup>a</sup> , M			Non
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>				C, M	Non
<i>Actinobacillus equuli</i>		C, M		C, M	Non
<i>Actinobacillus suis</i>				C, M	Non
<i>Actinobaculum suis</i>				C, M	Non
<i>Actinomyces bovis</i>		C, M		C	Non
<i>Aeromonas hydrophila</i>	C, M	C, M	C, M	C, M	Oui
<i>Aeromonas salmonicida</i> ssp. <i>salmonicida</i>	M				Non
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>		C, M		C, M	Non
<i>Bacillus anthracis</i>		M		M	Oui
<i>Bacteroides</i> spp.		C, M?		C, M?	Non
<i>Bordetella avium</i>			C, M		Non
<i>Bordetella bronchiseptica</i>				C, M	Présumée
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>				M	Non
<i>Brachyspira pilosicoli</i>				C, M	Présumée
<i>Campylobacter coli</i>			C	C	Oui
<i>Campylobacter fetus</i> ssp. <i>fetus</i>		C, M			Oui
<i>Campylobacter fetus</i> ssp. <i>venerealis</i>		M			Non
<i>Campylobacter jejuni</i>		C, M	C, M	C	Oui
<i>Clostridium chauvei</i>		C, M			Non
<i>Chlamydia</i> spp., <i>Chlamydophila</i> spp.		C, M	C, M	C, M	Oui
<i>Clostridium difficile</i>				C, M	Présumée
<i>Clostridium novyi</i>		C, M			Non
<i>Clostridium perfringens</i> type A		C, M	C, M	C, M	Présumée
<i>Clostridium perfringens</i> type C		M		C?,	Non

<sup>a</sup> C : flore commensale normale et/ou bactérie opportuniste; M : maladie; ? : rarement signalé dans certaines conditions; case vide : non signalé habituellement

Bactérie pathogène	Espèces d'animaux destinés à l'alimentation				Zoonose
	Poisson	Bovin	Volaille	Porc	
				M	
<i>Clostridium septicum</i>		C, M			Non
<i>Corynebacterium renale</i>		C, M			Non
<i>Coxiella</i> spp.		C, M			Oui
<i>Dermatophilus congolensis</i>		M			Oui
<i>Enterococcus durans</i>				C, M	Non
<i>Enterococcus faecalis</i>		C	C	C	Non
<i>Enterococcus hirae</i>				C, M	Non
<i>Edwardsiella tarda</i>	C, M				Oui
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>			M	C, M	Oui
<i>Escherichia coli</i>		C, M	C, M	C, M	Présumée
<i>Escherichia coli</i> (ETEC)		M		M	Non
<i>Escherichia coli</i> (STEC)		C, M	C, M	C, M	Non
<i>Escherichia coli</i> (VTEC)		C, M		C, M	Oui
<i>Escherichia coli</i> O157 :H7		C, M			Oui
<i>Flavobacterium columnaris</i>	C, M <sup>a</sup>				Non
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	C, M				Non
<i>Flexibacter maritimus</i>	C, M				Non
<i>Fusobacterium necrophorum</i>		C, M		C, M	Non
<i>Haemophilus parasuis</i>				C, M	Non
<i>Haemophilus somnus</i>		C, M			Non
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		C, M			Non
<i>Lawsonia intracellularis</i>				M	Présumée
<i>Leptospira</i> spp.		C, M		C, M	Oui
<i>Listeria monocytogenes</i>		C, M	C, M	C, M	Oui
<i>Mannheimia haemolytica</i>		C, M	C, M		Présumée
<i>Moraxella bovis</i>		M			Non
<i>Mycobacterium avium</i> group		C		C?, M	Présumée
<i>Mycobacterium avium</i> ssp. paratuberculose		M			Présumée
<i>Mycobacterium marinum</i>	C, M				Oui
<i>Mycoplasma bovis</i>		C, M			Non
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>			C?, M		Non
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>				M	Non
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>				C, M	Non
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>				C, M	Non
<i>Mycoplasma synoviae</i>			C?, M		Non
<i>Nocardia</i> spp.	C, M	C, M			Non
<i>Pasteurella multocida</i>		C, M	C, M	C, M	Oui
<i>Pasteurella piscida</i>	M				Non

<sup>a</sup> C : flore commensale normale et/ou bactérie opportuniste; M : maladie; ? : rarement signalé dans certaines conditions; case vide : non signalé habituellement

Bactérie pathogène	Espèces d'animaux destinés à l'alimentation				Zoonose
	Poisson	Bovin	Volaille	Porc	
<i>Piscirickettsia salmonis</i>	M				Non
<i>Pseudomonas</i> spp.		C, M	C, M		Non
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	C, M				Non
<i>Reimerella anatispestifer</i>			M		Non
<i>Renibacterium salmoninarum</i>	M				Non
<i>Rhodococcus equi</i>				C, M	Présumée
<i>Salmonella</i> spp	C	M	C, M	M	Oui
<i>Staphylococcus aureus</i>		C, M	C, M	C	Oui
<i>Staphylococcus hyicus</i>		C, M	C, M	C, M	Non
<i>Streptococcus agalactiae</i>		M			Non
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>dysgalactiae</i>		C, M			Non
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i>		C, M		C, M	Non
<i>Streptococcus iniae</i>	M				Oui
<i>Streptococcus suis</i>				C, M	Oui
<i>Streptococcus equi</i> ssp. <i>zooepidemicus</i>		C, M		C, M	Non
<i>Streptococcus porcinus</i>				C, M	Présumée
<i>Streptococcus uberis</i>		C, M			Non
<i>Ureaplasma</i> spp.		C, M			Non
<i>Vibrio anguillarum</i>	C, M				Non
<i>Vibrio ordalii</i>	C, M				Non
<i>Vibrio salmonicida</i>	C, M				Non
<i>Vibrio vulnificus</i>	C, M				Oui
<i>Vibrio woodanis</i>	C, M				Non
<i>Yersinia enterocolitica</i>		C		C	Oui
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>				C, M	Oui
<i>Yersinia ruckeri</i>	C, M				Non

C : flore commensale normale et/ou bactérie opportuniste; M : maladie; ? : rarement signalé dans certaines conditions; case vide : non signalé habituellement

## Résumé des preuves des problèmes de résistance chez les animaux

On observe régulièrement la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries à partir d'une variété d'espèces animales. L'accent est mis ici sur les animaux destinés à l'alimentation les plus importants, c'est-à-dire, les bovins, la volaille, les porcs et les poissons; toutefois, la résistance aux antimicrobiens est aussi une préoccupation croissante pour d'autres espèces animales destinées à l'alimentation, comme les moutons, les lapins et pour les animaux de compagnie comme les chevaux, les chiens et les chats.

L'importance de la résistance acquise dépend du type d'antimicrobien et des espèces bactériennes concernées (tableaux 7.2, 7.3, 7.4 et 7.5). La résistance est un problème encore plus sérieux chez les agents pathogènes importants où un certain pourcentage d'isolats montrent une multirésistance aux médicaments. C'est le cas de *Salmonella* Typhimurium, phage type définitif 104 (DT 104), un important agent pathogène des animaux et des humains, dont les animaux sont le principal réservoir (1).

Pour lutter contre les infections des animaux causées par des bactéries multirésistantes, il est nécessaire d'utiliser les antimicrobiens les plus récents et souvent plus coûteux. Voici une préoccupation sérieuse puisque ces antimicrobiens coûteux sont souvent de précieux médicaments pour traiter les humains (2).

## Preuves provenant du Canada et d'autres pays

Les données sur la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries d'origine animale proviennent d'études de cas d'infections bactériennes, principalement associées à des maladies aiguës, et/ou à des problèmes de thérapie avec des antibiotiques ou, d'études ciblées analysant des profils de sensibilité d'un certain nombre d'isolats d'espèces bactériennes. Cette dernière catégorie d'études est de plus en plus intégrée dans les programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques. Ces programmes ciblent généralement des bactéries pathogènes du système respiratoire, du système digestif et des glandes mammaires des vaches laitières (3, 4).

### ***Pasteurella***

Au Canada, les résultats concernant *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* (anciennement connue comme *Pasteurella haemolytica*), isolées du tractus respiratoire de bovins et de porcs, ont montré une résistance dans moins de 7 % des isolats aux plus récents antimicrobiens testés, comme l'ampicilline (*P. multocida*, 0 %), le ceftiofur (<1 %) et la combinaison triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SXT) (1-6 %) (5, 6). Par ailleurs, la résistance à la tétracycline est supérieure à 15 % pour *P. multocida* (1996-1999) et supérieure à 50 % pour *M. haemolytica* (1984-1996). Au début des années 1980, une étude de l'Ontario démontrait que *P. multocida* des bovins et des porcs était sensible à une large variété d'antimicrobiens, sauf les sulfamides (7).

En examinant les données européennes et en tenant compte des différences techniques entre les études, la résistance aux antimicrobiens des bactéries est variable. Une étude de *Pasteurella* du bétail en France, a trouvé 11 % d'isolats de *Pasteurella multocida* résistants à l'ampicilline et 48 % résistants à la TMP/SXT, alors que 61 % des isolats de *Mannheimia haemolytica* étaient résistants à l'ampicilline et 71 % résistants à la TMP/SXT (8). En revanche, en Suède, une étude a trouvé une sensibilité de 100 % aux mêmes antibiotiques chez les pasteurelles des veaux (4).

### ***Actinobacillus pleuropneumoniae***

Plusieurs études ont signalé une résistance aux antibiotiques chez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, une bactérie d'origine porcine spécifique causant la pleuropneumonie. La résistance observée ces 20 dernières années variait d'un pays à

l'autre. Dans de nombreux pays, on a signalé la résistance à l'érythromycine, à l'oxytétracycline et à la spectinomycine (9). Dans les années 1980, une étude de 726 isolats d'*A. pleuropneumoniae* au Québec, a trouvé une résistance à l'ampicilline et à la pénicilline de plus de 20 % et une résistance de plus de 40 % à la tétracycline (10). Moins de 4 % des isolats étaient résistants à la TMP/SXT. Cette étude a montré que la résistance aux antimicrobiens pouvait varier d'un sérotype à un autre. De 1993 à 1999, on a observé au Québec une tendance ascendante de la résistance à l'ampicilline/pénicilline, à la tétracycline et à la tiamuline dans les isolats de *A. pleuropneumoniae* (6). De 1994 à 1999, la résistance à la tétracycline a dépassé 70 %. Par contre, le Danemark signalait l'absence de résistance à tous ces médicaments, sauf à la tétracycline (11).

### **Salmonella**

Le phénomène de la résistance aux antibiotiques de *Salmonella* est étudié dans de nombreux pays (le chapitre 2 traite des conséquences sur la santé humaine). Les résultats sont habituellement présentés selon les sérotypes les plus communément recensés pour une espèce animale donnée dans la région, ou sans distinction de l'espèce animale, ni du sérotype. Au Canada, une analyse rétrospective des données de 1997 (12), sans distinction de l'origine des isolats, a révélé une résistance aux antimicrobiens utilisés par les vétérinaires : ampicilline (16 % des isolats), néomycine (8 %), sulfamides (22 %) et tétracycline (26 %). Également, une étude exhaustive des isolats de dindons a montré une résistance élevée à la gentamicine (26 %), à la néomycine (14 %), aux sulfamides (58 %) et à la tétracycline (38 %), mais seulement une résistance de 2 % à la TMP/SXT (13). Dans une étude sur l'Île-du-Prince-Édouard, des isolats de *S. Heidelberg* provenant de poulets avait une résistance prédominante à la gentamicine, à la streptomycine et au sulfisoxazole (14).

Tableau 7.2. Principaux agents pathogènes des bovins et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Bactéries pathogènes	Infections	Résistance signalée aux antimicrobiens utilisés pour les traitements	Niveau de résistance (estimation) <sup>a</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> type B et C	Entérotoxémie		+
<i>Corynebacterium renale</i>	Cystite, pyélonéphrite		-
<i>Escherichia coli</i> (ETEC)	Colibacillose néonatale	Ampicilline, gentamicine, néomycine, sulfamides, tétracycline, triméthoprime-sulfa.	++
<i>Haemophilus somnus</i>	Méningoencéphalite thromboembolique infectieuse, hémophilose, myocardite, pneumonie, polyarthrite		±
<i>Leptospira</i>	Leptospirose		-
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Pasteurellose pulmonaire	Gentamicine, néomycine, pénicilline, sulfamides, tétracycline, triméthoprime-sulfa.	++
<i>Moraxella bovis</i>	Kératoconjonctivite bovine infectieuse		++
<i>Mycobacterium avium</i> ssp paratuberculosis	Paratuberculose		-
<i>Mycoplasma bovis</i>	Mammite, pneumonie, polyarthrite	Lincomycine, tétracycline	±
<i>Pasteurella multocida</i>	Pasteurellose pulmonaire	Gentamicine, néomycine, pénicilline, tétracycline, triméthoprimesulfa.	+
<i>Salmonella</i>	Salmonellose, septicémie	Ampicilline, gentamicine, néomycine, tétracycline, triméthoprimesulfa., sulfamide	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mammite	Érythromycine, pénicilline, pirlimycine, tétracycline	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Mammite	Érythromycine, pénicilline, spectinomycine, tétracycline	+
<i>Ureaplasma</i>	Vulvite granulaire		±

<sup>a</sup> Légende : +++, >50 % d'isolats résistants; ++, 10–50 %; +, <10 %; ±, incertain; -, absence de résistance d'après la documentation, observations cliniques suivant un traitement et observations en laboratoire.

Tableau 7.3. Principaux agents pathogènes du poisson et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Bactéries pathogènes	Infections	Résistance signalée aux antimicrobiens utilisés pour les traitements	Niveau de résistance (estimation) <sup>a</sup>
<i>Aeromonas salmonicida</i> ssp <i>salmonicida</i>	Furonculose	Ormétoprime-sulfadiméthoxine, sulfamides, tétracycline	++
<i>Flavobacterium columnaris</i>	Infection à <i>columnaris</i>		-
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	Maladie de l'eau froide		-
<i>Renibacterium salmoninarum</i>	Maladie bactérienne du rein des salmonidés (MBR)		-
<i>Vibrio anguillarum</i>	Vibriose des poissons	Tétracycline	+
<i>Vibrio ordalii</i>	Vibriose des poissons	Tétracycline	+
<i>Vibrio salmonicida</i>	Vibriose en eau froide	Tétracycline	+
<i>Yersinia ruckeri</i>	Maladie de la bouche rouge		-

<sup>a</sup> Légende : +++, >50 % d'isolats résistants; ++, 10–50 %; +, <10 %; ±, incertain; -, absence de résistance d'après la documentation, observations cliniques suivant un traitement et observations en laboratoire.

Tableau 7.4. Principaux agents pathogènes de la volaille et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada (4)

Bactériens pathogènes	Infections	Résistance signalée aux antimicrobiens utilisés pour les traitements	Niveau de résistance (estimation) <sup>a</sup>
<i>Campylobacter</i> spp.	Hépatite à vibrion	Erythromycine, tétracycline	+ à ++
<i>Clostridium perfringens</i>	Entérite nécrotique		+
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Érysipèle		-
<i>Escherichia coli</i>	Aérosacculite, colibacillose	Ampicilline, ceftiofur, gentamicine, néomycine, tétracycline, triméthoprimé-sulfa.	+++
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	Maladie respiratoire chronique		±
<i>Mycoplasma synoviae</i>	Aérosacculite, synovite infectieuse		±
<i>Pasteurella multocida</i>	Choléra aviaire		
<i>Reimerella anatipestifer</i>	Sérosite infectieuse		±
<i>Salmonella</i> spp.	Salmonellose	Ampicilline, ceftiofur, gentamicine, néomycine, sulfamides, tétracycline, triméthoprimé-sulfa.	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	Arthrite, septicémie	Pénicilline, tétracycline, triméthoprimé-sulfa.	+

<sup>a</sup> Légende : +++, >50 % d'isolats résistants; ++, 10–50 %; +, <10 %; ±, incertain; -, absence de résistance d'après la documentation, observations cliniques suivant un traitement et observations en laboratoire.

Tableau 7.5. Principaux agents pathogènes du porc et caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens au Canada

Bactériens pathogènes	Infections	Résistance signalée aux antimicrobiens utilisés pour les traitements	Niveau de résistance (estimation) <sup>a</sup>
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Pleuropneumonie	Pénicilline, spectinomycine, tétracycline, tiamuline, triméthoprime sulfa., tylosine	++
<i>Actinobacillus suis</i>	Diarrhée, pneumonie, septicémie	Amoxicilline, pénicilline, tétracycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole	++
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Dysenterie	Carbadox, dimétridazole, lincomycine, tiamuline? tylosine	+
<i>Clostridium perfringens</i> type A	Diarrhée néonatale		±
<i>Clostridium perfringens</i> type C	Entérite à Clostridium		-
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>			-
<i>Escherichia coli</i> (ETEC)	Diarrhée néonatale et post-sevrage	Amoxicilline, apramycine, gentamicine, néomycine, triméthoprime sulfa.	+++
<i>Haemophilus parasuis</i>	Arthrite, méningite, polysérosite, septicémie	Lincomycine, pénicilline, tétracycline	+
<i>Lawsonia intracellularis</i>	Entéropathie proliférative		-
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Pneumonie enzootique		+
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	Polysérosite		±
<i>Pasteurella multocida</i>	Pneumonie, rhinite atrophique progressive	Pénicilline, spectinomycine, sulfamides, tiamuline, tétracycline, tylosine, triméthoprime sulfa.	±
<i>Salmonella</i> spp	Salmonellose	Amoxicilline, apramycine, néomycine, tétracycline, triméthoprime sulfa.	++
<i>Staphylococcus hyicus</i>	Dermite exudative du porcelet	Néomycine, pénicilline, tétracycline	++
<i>Streptococcus suis</i>	Méningite	Pénicilline	+

<sup>a</sup> Légende : +++, >50 % d'isolats résistants; ++, 10–50 %; +, <10 %; ±, incertain; -, absence de résistance d'après la documentation, observations cliniques suivant un traitement et observations en laboratoire.

Au Québec, une surveillance passive de *Salmonella* a montré une résistance de 40 % à la tétracycline chez des isolats d'oiseaux et de 80 % ,en 1999, chez des isolats d'origine porcine (6). Aux États-Unis, le National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) suit les bactéries entériques des animaux. Les données de 1998 pour *Salmonella* provenant de différentes espèces animales montrent que la

résistance à la tétracycline (38 % des isolats), aux sulfamides (32 %) et à l'ampicilline (18 %) était la plus commune. Elle était inférieure à 5 % pour l'apramycine, le ceftiofur et à la TMP/SXT (15). Au Danemark, le rapport DANMAP 2000 présente les constatations concernant trois espèces d'animaux d'élevage importantes. La résistance de *Salmonella* d'origine bovine et porcine à la tétracycline, aux sulfamides et à la streptomycine était supérieure à 20 %. Chez la volaille, la résistance était inférieure à 5 %. En revanche, en Suède, la résistance de la salmonelle des animaux était inférieure à 3 % pour tous les médicaments antimicrobiens étudiés (4). La majorité de ces études ont identifié la multirésistance aux médicaments typique (ampicilline, chloramphénicol, streptomycine, sulfamide et tétracycline) de *Salmonella* Typhimurium DT 104 (3, 4, 12, 14, 15).

### ***Escherichia coli***

La résistance parmi *Escherichia coli* pathogène est signalée selon les sérotypes associés à la maladie chez diverses espèces animales ou sans distinction des sérotypes concernés. On a observé des problèmes de résistance des *E. coli* pathogènes chez les poulets et les porcs. De 1994 à 1998, on a noté au Québec une augmentation de la résistance d'*E. coli* d'origine porcine, associée à la diarrhée post-sevrage (16). Les antimicrobiens concernés étaient l'ampicilline, l'apramycine, la gentamicine, la néomycine et la TMP/SXT. Sur l'Île-du-Prince-Édouard, la plupart des *E. coli* isolés de veaux et de porcs ayant la diarrhée et résistants à la TMP/SXT (42 %), étaient aussi résistants à l'ampicilline (74 %), à la néomycine (80 %) et à la tétracycline (98 %) (17). Un nombre important de ces isolats d'*E. coli* sont maintenant résistants à tous les antimicrobiens approuvés pour le traitement des porcs. Cette situation explique le nombre croissant d'échecs des traitements et les utilisations accrues non indiquées sur l'étiquette d'antimicrobiens non approuvés, comme la fluoroquinolone (enrofloxacin) (18). En Espagne, une étude d'*E. coli* aviaire septicémique a montré une résistance élevée à l'ampicilline (35 %), à la tétracycline (94 %) et à la TMP/SXT (63 %) (19). La résistance était de 14 % pour la gentamicine et la néomycine. Les fluoroquinolones testées ont révélé une résistance supérieure à 10 %. Au Danemark, plus de 70 % des isolats d'*E. coli* d'origine bovine (F5) étaient résistants à l'ampicilline, aux sulfamides et à la tétracycline (3). On a observé un déclin de la résistance aux fluoroquinolones pendant la période de 1998 à 2000. Ce programme de surveillance a aussi décelé une résistance accrue des isolats d'*E. coli* O149 d'origine porcine à la tétracycline, associée probablement à l'utilisation accrue de ce médicament antimicrobien de 1999 à 2000. On a également observé un modèle de multirésistance concernant l'ampicilline, l'acide nalidixique, la streptomycine, les sulfamides et la tétracycline dans 30 % des isolats d'*E. coli* d'origine aviaire. Le sérotype O78 représentait 95 % (19/20) de ces isolats. Dans le programme suédois, on a noté la résistance persistante à la streptomycine, à l'ampicilline et au chloramphénicol par des isolats d'*E. coli* d'origine porcine, même si peu d'agents antimicrobiens sont utilisés dans les populations de porcs suédois (4).

### **Staphylocoques de la mammité**

La surveillance des staphylocoques de la mammité inclut la surveillance des isolats de *Staphylococcus* à coagulase négative et spécialement, des isolats de *S. aureus*. On considère ce dernier, comme le plus important organisme pathogène affectant les

glandes mammaires des vaches laitières. La plupart des études évaluent la sensibilité de *S. aureus* aux agents antimicrobiens trouvés dans les infusions antimicrobiennes intramammaires. La sensibilité des isolats de *S. aureus* est étudiée dans une région donnée ou en comparant des données de divers pays (20, 21). Entre autres constatations, le pourcentage des isolats de *Staphylococcus* résistants à la pénicilline varie entre 5 et 90 %, d'après les données comparatives des pays de 1986 à 1988 (21). En Suède, on a trouvé que cette résistance prévalait le plus chez des isolats de staphylocoques à coagulase négative (21). Au Canada, la cloxacilline est approuvée pour le traitement de la mammite depuis plusieurs années, mais l'oxacilline, un antibiotique apparenté, est testé à sa place, parce qu'elle permet une meilleure détection des souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM). Sur un total de 811 isolats de *S. aureus* de 11 pays, 12 isolats ont démontré de la résistance à l'oxacilline (20). On a trouvé que ces isolats ne possédaient pas le gène de résistance *mecA* comme dans SARM d'origine humaine, mais que leur résistance était due à une hyperproduction de  $\beta$ lactamases. Pour tous les agents antimicrobiens analysés, il y avait peu de variation de la sensibilité observée d'un pays à l'autre. On a aussi observé la multirésistance des staphylocoques, principalement à la pénicilline, la tétracycline et quelques fois à la néomycine. Avec les staphylocoques à coagulase négative en particulier, la multirésistance concerne la pénicilline, l'érythromycine et, occasionnellement, la TMP/SXT (22). Cette dernière étude finlandaise a également rapporté une augmentation de la proportion d'isolats de *S. aureus* résistants à au moins un agent antimicrobien, passant de 37 % en 1988 à 64 % en 1995. Pour les staphylocoques à coagulase négative, la proportion a augmenté, passant de 27 % à 50 %. Le programme danois de surveillance a signalé que des isolats de *S. aureus* sont sensibles à la plupart des antimicrobiens (3). Les chercheurs ont noté que la proportion d'isolats de *S. aureus* résistants à la pénicilline s'est réduite considérablement entre 1996 et 2000. Ils n'ont également signalé aucune résistance à l'oxacilline dans ces isolats. Des chercheurs de l'Argentine (23) et des États-Unis (24) ont également signalé des résultats semblables. En résumé, la résistance chez les isolats de mammite de *S. aureus* d'origine bovine n'est pas un problème important.

### ***Aeromonas salmonicida* ssp *salmonicida***

*Aeromonas salmonicida* ssp. *salmonicida* est l'agent étiologique responsable de la furonculose des salmonidés. Un certain nombre d'études décrivent la résistance aux antimicrobiens des isolats d'*A. salmonicida* ssp. *salmonicida* (25-29). On a observé la résistance avec les antimicrobiens suivants : ormétoprime-sulfadiméthoxine, oxytétracycline, quinolones, streptomycine, sulphaméthoxine, triméthoprim et triméthoprim-sulfadiazine. Certains de ces antimicrobiens ne sont pas approuvés pour le traitement des poissons. Une étude danoise a examiné les profils de sensibilité chez des isolats de cinq pays, dont le Canada et les États-Unis (25), et constaté une résistance accrue aux quinolones et aux tétracyclines. On a aussi observé la multirésistance aux médicaments chez des isolats d'*A. salmonicida* ssp. *salmonicida* de plusieurs pays (25-27, 30). Un problème important apparaît lorsque l'on compare les résultats de différentes études, soit le manque de techniques de sensibilité normalisées, suivant des lignes directrices reconnues, adaptées pour les bactéries pathogènes affectant les poissons. Il n'y a pas non plus actuellement dans le monde de programme continu de surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans ces bactéries.

## **Analyse : effets de la résistance sur la santé animale**

Au Canada, le manque de systèmes coordonnés pour surveiller la résistance aux antimicrobiens parmi les agents pathogènes des animaux rend difficile l'évaluation des profils de résistance aux antimicrobiens de ces bactéries pathogènes à l'échelle régionale, provinciale ou nationale, afin d'identifier les changements dans la résistance au fil du temps. Il devrait y avoir un réseau canadien de surveillance pour assurer la gestion et le partage des données des divers laboratoires, ou même la diffusion rapide de renseignements aux vétérinaires, en cas d'apparition de bactéries MRM.

Un système de surveillance comprenant les données diagnostiques des laboratoires nécessite la normalisation des méthodologies pour permettre des comparaisons de données nationales et internationales. La détection des bactéries et des médicaments antimicrobiens à surveiller, le traitement des données sur la résistance aux antimicrobiens et la supervision du système de surveillance devraient se faire par le même groupe ou la même organisation. Le système nécessiterait la communication rapide des renseignements à la collectivité s'occupant de la santé animale, surtout lors de l'apparition de la résistance particulière à un médicament ou de la multirésistance chez les agents pathogènes.

Idéalement, la décision d'administrer une thérapie antimicrobienne devrait s'appuyer sur le diagnostic approprié et le choix des médicaments antimicrobiens devrait être validé par une analyse de laboratoire. Un traitement empirique, qui n'est pas guidé par les résultats d'un laboratoire, est souvent administré du fait des réalités diverses de la pratique vétérinaire et du désir des éleveurs d'éviter d'importantes pertes économiques causées par le délai du laboratoire à fournir les résultats. Certains facteurs peuvent aussi rendre impopulaire le recours au diagnostic d'un laboratoire, dont la distance entre les centres effectuant les tests recommandés, les coûts qui s'y rattachent et le fait que les tests réguliers de sensibilité ne peuvent pas toujours prévoir avec précision l'efficacité clinique des antimicrobiens. Il en résulte une connaissance partielle des profils existants de sensibilité des bactéries pathogéniques et le risque de résultats d'études biaisés à cause des nombreux échantillons obtenus à partir d'animaux traités antérieurement.

Actuellement, les déterminants génétiques de la résistance parmi les importantes bactéries pathogènes des animaux aux principaux médicaments antimicrobiens sont mal caractérisés. À quelques exceptions près, il y a également une faible compréhension de la dynamique du transfert des gènes de résistance entre les animaux, l'environnement et les humains. En particulier, l'échelle de ce transfert est mal caractérisée. Les études épidémiologiques fondées sur la caractérisation moléculaire des gènes de résistance contribueraient utilement à l'identification de la nature et de l'ampleur de l'interaction. Il est nécessaire au Canada de mieux développer et de subventionner la recherche moléculaire portant sur les gènes de résistance chez les bactéries pathogènes des animaux. Les résultats pourraient ensuite être appliqués dans la pratique pour compléter les activités de surveillance afin de nous expliquer et nous aider à mieux comprendre les phénomènes observés de la résistance aux antibiotiques.

## Conclusion

La résistance chez les agents pathogènes des animaux d'importance varie grandement, de 0 à 90 %, selon l'antimicrobien testé, les espèces hôtes de l'animal et l'emplacement géographique. Les conséquences réelles sur la santé animale sont toutefois inconnues parce que le Canada ne dispose pas d'un système coordonné pour surveiller la résistance aux antimicrobiens parmi les agents pathogènes des animaux. La résistance aux antimicrobiens est une préoccupation pour la santé animale, lorsque les antimicrobiens perdent leur efficacité pour le traitement ou la prophylaxie des infections bactériennes. La résistance chez les agents pathogènes des animaux peut entraîner l'utilisation de médicaments plus coûteux, ce qui augmente les coûts des soins de santé des animaux. La résistance chez les agents pathogènes des animaux est indirectement une préoccupation pour la santé humaine quand elle conduit à utiliser les médicaments les plus récents qui sont importants en médecine humaine ou à l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments. Idéalement, une analyse de laboratoire devrait valider le choix des médicaments antimicrobiens pour le traitement des maladies des animaux et la lutte contre celles-ci.

## Recommandations

18. Élaborer un système coordonné et permanent de surveillance nationale de la résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes importantes qui affectent les animaux destinés à l'alimentation.
19. Assurer la diffusion appropriée des données sur la surveillance de la résistance des agents pathogènes des animaux destinés à l'alimentation auprès des parties concernées, par exemple, les vétérinaires praticiens et les gouvernements. Ces données devraient être disponibles dans un format qui appuie une utilisation prudente des antimicrobiens avec les animaux destinés à l'alimentation.

## Références

1. C. Poppe, N. Smart, R. Khakhria, W. Johnson, J. Spika et J. Prescott, «*Salmonella typhimurium* DT 104: a virulent and drug-resistant pathogen» *Can Vet J*, vol. 39, n° 9, sept. 1998, p. 559-565.
2. K. E. Smith, J. M. Besser, C. W. Hedberg, F. T. Leano, J. B. Bender, J. H. Wicklund, B. P. Johnson, K. A. Moore et M. T. Osterholm, «Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team», *N Engl J Med*, vol. 340, n° 20, mai 1999, p. 1525-1532.
3. DANMAP 2000, *Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods, and humans in Denmark*, Copenhague, DANMAP, 2000 56 p.
4. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM), *Swedish veterinary antimicrobial resistance monitoring 2000*, Uppsala (Suède), National Veterinary Institute, 46 p. 2001.
5. D. Daignault, R. Higgins, S. Messier et Y. Couture, «Sensibilité des isolats de *Pasteurella multocida* et *Pasteurella haemolytica* envers différents agents antibactériens», *Méd Vét Québec*, vol. 27, 1997, p. 154-155.
6. M. Nadeau, G. Côté et R. Higgins, «Surveillance de l'antibiorésistance chez des bactéries d'origine aviaire et porcine de 1993 à 1999 au Québec», *Méd Vét Québec*, vol. 30, 2000, p. 195-199.
7. J. F. Prescott, J. L. Bhasin, S. E. Sandford, B. D. Binnington, M. E. Kierstead, D. H. Percy et V. M. Nicholson, «Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from cattle and pigs in Ontario», *Can Vet J*, vol. 25, 1984, p. 117-118.
8. J. L. Martel, «Épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'animal», *Épidémiol Santé Anim*, vol. 29, 1996, p. 107-120.

9. D. L. Raemdonck, A. C. Tanner, S. T. Tolling et S. L. Michener, «Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, and *Salmonella choleraesuis* isolates from pigs», *Vet Rec*, vol. 134, 1994, p. 5-7
10. J. P. Vaillancourt, R. Higgins, G. P. Martineau, K. R. Mittal et S. Larivière, «Changes in the susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to antimicrobial agents in Quebec (1981-1986)», *JAVMA*, vol. 193, 1988, p. 470-473
11. DANMAP 98, *Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods, and humans in Denmark*, Copenhagen, DANMAP, 1998, 56 p.
12. C. Poppe, K. Ziebell et P. Michel P, «Trends in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from animals and animal sources in Canada», dans Actes : Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance aux antimicrobiens. Toronto, 1999, p. 40-50.
13. C. Poppe, J. J. Kollar, W. H. B. Demeczuk et J. E. Harris, «Drug resistance and biochemical characteristics of *Salmonella* from turkeys», *Can J Vet Res*, vol. 59, 1995, p. 241-248.
14. Y. M. Abouzeed, H. Hariharan, C. Poppe et F. S. B. Kibenge, «Characterization of *Salmonella* isolates from beef cattle, broiler chickens, and human sources on Prince Edward Island», *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, vol. 23, 2000, p. 253-266.
15. P. J. Fedorka-Cray, D. A. Dargatz, K. E. Petersen, K. Hollinger, N. E. Wineland, M. Headrick L. Tollefson et K. Ferris, «NARMS-EB veterinary isolates 1998 summary», dans Actes : Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance aux antimicrobiens, Toronto, 1999, p. 279.
16. J. M. Fairbrother, R. Higgins et C. Desautels, «Trends in pathotypes and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from piglets with postweaning diarrhoea in Quebec», *Proc Int Pig Vet Soc Congr*, 2000, p. 16:17.
17. H. Hariharan, J. W. Bryenton, J. St. Onge, J. R. Long et M. O. Ojo, «Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole of *Escherichia coli* isolated from pigs and calves with diarrhea», *Can Vet J*, vol. 30, 1989, p. 348-49.
18. Conseil canadien du porc – Groupe de travail sur la résistance aux antimicrobiens, *Antimicrobial resistance in the Canadian Pork Industry: nature, stakes, and solutions*, rapport soumis à la réunion du Conseil d'administration du Conseil canadien du porc, juill. 2000, 47 p.
19. J. E. Blanco, M. Blanco, A. Mora et J. Blanco, Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain, *J Clin Microbiol*, vol. 35, n° 8, août. 1997, p. 2184-2185.
20. A. P. De Oliveira, J. L. Watts, S. A. Salmon et F. M. Aerestrup, «Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and in the United States», *J Dairy Sci*, vol. 83, 2000, p. 855-862.
21. Franklin A, «Current status of antibiotic resistance in animal production», *Acta vet scand*, vol. 92 (Suppl.), 1999, p. 23-28.
22. V. Myllyls, K. Asplund, E. Brofeldt, V. Hirvela-Koski, T. Honkanen-Buzalski, J. Junttila, L. Kulkas, O. Myllykangas, M. Niskanen, H. Saloniemi, M. Sandholm et T. Saranpaa, «Bovine mastitis in Finland in 1988 and 1995 - changes in prevalence and antimicrobial resistance», *Acta vet scand*, vol. 39, 2001, p. 119-126.
23. E. Genitilini, G. Denamiel, P. Llorente, S. Godaly, M. Rebuelto et O. DeGregorio, «Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Argentina», *J Dairy Sci*, vol. 83, 2000, p. 1224-1227.
24. J. L. Watts, S. A. Salmon, R. J. Yancey, S. C. Nickerson, L. J. Weaver, C. Holmberg, J. W. Pankey et L. K. Fox, «Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from the mammary glands of dairy heifers», *J Dairy Sci*, vol. 78, 1995, p. 1637-1648.
25. I. Dalsgaard, B. Nielsen et J. L. Larsen, «Characterization of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*: a comparative study of strains of different geographic origin», *J Appl Bacteriol*, vol. 77, 1994, p. 21-30.
26. S. Høie, B. Martinsen, S. Sohlberg et T. e. Horsberg «Sensitivity patterns of Norwegian clinical isolates of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* to oxolonic acid, flumequine, oxytetracycline, and sulphadiazine/trimethoprim», *Bull Eur Ass Fish Pathol*, vol. 12, n° 4, 1992, p. 142-144.
27. V. Inglis, E. Yimer, E. J. Bacon et S. Ferguson, «Plasmid-mediated antibiotic resistance in *Aeromonas salmonicida* isolated from Atlantic salmon, *Salmo salar* L., in Scotland», *J Fish Dis*, vol. 16, 1993, p. 593-599.
28. G. Olivier, «Furunculosis in the Atlantic provinces: an overview», *Bull. Aquacul. Assoc. Canada*, vol. 1, 1992, p. 4-10.
29. C. E. Starliper, «Biochemical and conjugation studies of Romet-resistant strains of *Aeromonas salmonicida* from salmonid rearing facilities in the Eastern United States», *J Aquat Anim Health*, vol. 10, n° 3, 1998, p. 221-229.
30. A. S. Schmidt, M. S. Bruun, I. Dalsgaard, K. Pedersen et J. L. Larsen, «Occurrence of antimicrobial resistance in fish-pathogenic and environmental bacteria associated with four Danish rainbow trout farms», *Appl Environ Microbiol*, vol. 66, n° 11, 2000, p. 4908-4915.

# Stratégies pour assurer une utilisation prudente des médicaments antimicrobiens

## Points essentiels

- Une utilisation prudente des antimicrobiens optimise les effets thérapeutiques tout en réduisant au minimum la résistance aux antimicrobiens
- L'Association canadienne des médecins vétérinaires a publié des principes généraux et particuliers pour une utilisation prudente.
- En soi, ces principes sont surtout d'utilisation volontaire et liés à une « meilleure pratique », et plusieurs sont conformes aux programmes d'assurance de la qualité à la ferme
- Les facteurs qui ont une incidence sur le degré de mise en œuvre des principes d'utilisation prudente comprennent :
  - le désir des producteurs et des vétérinaires de prolonger la durée de vie utile des antimicrobiens et de réduire les conséquences de la résistance chez les animaux et les humains
  - une volonté de modifier des comportements sur le plan des prescriptions de médicaments et des méthodes de traitement.
  - les coûts de mise en œuvre et les incitations financières pour la prescription et la vente des antimicrobiens
  - les coûts et les avantages liés à une mise en œuvre de solutions autres que les antimicrobiens
- Les directives sur le traitement ne sont pas encore utilisées à grande échelle, mais certaines ont été produites
- Ces directives pourraient proposer des choix (par exemple, premier, deuxième et troisième) d'antimicrobiens pour le traitement d'importantes infections bactériennes chez les animaux, ainsi que des techniques de diagnostic recommandées

L'utilisation prudente d'antimicrobiens est essentielle à la préservation de leur efficacité à long terme chez les animaux et les humains. Elle nécessite « un effet thérapeutique optimal et/ou une protection des animaux à risque » et « un contrôle de la résistance aux antimicrobiens des bactéries animales et zoopathogènes » (1). Au sens large, une utilisation prudente correspond à un phénomène extrêmement complexe dont le rendement dépend d'une foule de facteurs, y compris les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des médicaments à usage vétérinaire, les indications d'utilisation, la disponibilité d'autres traitements et les méthodes de prévention d'une maladie, les espèces et le type des animaux traités, les caractéristiques de gestion agricole, les méthodes de prise de décision du traitement et les motivations des agriculteurs et des vétérinaires, les normes de pratique vétérinaires, les mécanismes d'administration d'antimicrobiens, les pratiques commerciales des sociétés pharmaceutiques, l'infrastructure de surveillance, et des règlements provinciaux et nationaux sur les médicaments et leur application. On discute de plusieurs de ces facteurs dans d'autres chapitres. Le présent chapitre traite essentiellement des principes d'utilisation prudente (également appelée « utilisation judicieuse ») et évalue le degré de mise en œuvre et d'efficacité des stratégies d'utilisation prudente en vue de réduire au minimum la résistance aux antimicrobiens dans le secteur agricole.

## Principes d'utilisation prudente et responsabilités

À l'école de médecine vétérinaire, on enseigne aux étudiants les éléments essentiels relatifs à une utilisation prudente et les aspects liés à la résistance aux antimicrobiens, particulièrement sur le plan des agents pathogènes importants des animaux en médecine vétérinaire clinique, mais également sur le plan des agents zoopathogènes. En général, ces éléments sont enseignés petit à petit parce qu'on les retrouve dans les cours de pharmacologie, de bactériologie, de médecine, de régie sanitaire et de santé publique vétérinaire. Pour les vétérinaires, l'utilisation prudente ne constitue pas un sujet prioritaire lors des conférences de formation continue ou des conférences de médecine vétérinaire. Le processus visant à promouvoir les principes et les pratiques d'utilisation prudente n'a été que très récemment lancé par certaines organisations de médecine vétérinaire. Ces efforts récents sont probablement motivés par un désir d'aider la profession à améliorer la prestation de ses services destinés au public, mais également comme réaction à la menace des problèmes de résistance que pose la disponibilité des médicaments dans la profession vétérinaire. Dans très peu de cas, des codes de prescription de médicaments antimicrobiens sur le plan des pratiques de médecine vétérinaire (directives thérapeutiques) sont également en cours d'élaboration.

### Canada

En 1999, l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) a publié un énoncé de position sur la résistance aux antimicrobiens (2), lequel précisait : « Nous croyons que les médicaments antimicrobiens ont un rôle à jouer en agriculture. Nous estimons que le vétérinaire est le mieux placé pour déterminer ce rôle, en collaboration avec les propriétaires d'animaux. Nous acceptons cette responsabilité et intensifions nos efforts pour garantir l'utilisation judicieuse de tous les antimicrobiens en agriculture ». L'ACMV a mis sur pied un groupe de travail pour

proposer les principes généraux et particuliers suivants en matière d'utilisation prudente (3). Ces principes sont publiés dans la *Revue vétérinaire canadienne* et sont disponibles sur le site Web de l'ACMV.

**Principes généraux :**

1. Les vétérinaires, les propriétaires d'animaux et les animaliers partagent tous la responsabilité de réduire au minimum l'utilisation des médicaments antimicrobiens pour conserver l'efficacité du médicament.
2. Les régimes de traitement antimicrobien devraient être conçus pour maximiser l'efficacité thérapeutique et pour réduire au minimum la résistance bactérienne.
3. On devrait uniquement administrer des antimicrobiens à des animaux dans le cadre de relations vétérinaire-client-patient (RVCP) valides.
4. Les vétérinaires devraient continuellement mettre à jour leur connaissance des méthodes de prévention des maladies, des nouvelles manques un mot thérapeutiques et d'autres questions comme les tendances à la résistance aux médicaments, pour assurer une utilisation prudente d'antimicrobiens.
5. Tous les utilisateurs d'antimicrobiens devraient connaître l'utilisation correcte de ces produits, y compris l'administration, la manutention, le stockage, l'élimination et la consignation. Les vétérinaires ont la responsabilité d'assurer la formation du personnel, des clients et d'autres animaliers sur l'utilisation prudente d'antimicrobiens et de s'assurer de la tenue d'une telle formation.

**Principes particuliers :**

1. Tous les agents antimicrobiens, même ceux qui ne sont pas achetés directement d'un vétérinaire ou par ordonnance, devraient être utilisés dans le cadre d'une RVCP valide.
2. Les propriétaires et les animaliers devraient connaître et être encouragés à mettre en œuvre des programmes de gestion, d'immunisation, de refuge et de nutrition, lesquels empêchent ou diminuent l'incidence d'une maladie et, par conséquent, l'utilisation d'antimicrobiens.
3. On ne devrait administrer des médicaments antimicrobiens à des fins thérapeutiques que si la présence d'un agent pathogène est confirmée ou présumée d'après des signes cliniques, des antécédents, des autopsies, des données de laboratoire (y compris une épreuve de résistance), et si on pense que l'agent pathogène répondra au traitement.
4. On devrait régulièrement évaluer le besoin en médicaments antimicrobiens prophylactiques. On devrait utiliser de tels médicaments uniquement si un animal est à risque et qu'une preuve indique que son usage réduit la morbidité et/ou la mortalité. Des protocoles chirurgicaux devraient mettre l'accent sur une technique aseptique stricte plutôt que sur des antibiotiques prophylactiques.
5. On devrait uniquement utiliser des antimicrobiens pour stimuler la croissance et améliorer l'indice de consommation si leur administration ne compromet pas l'utilisation thérapeutique chez les animaux et les humains.
6. On devrait sélectionner des agents antimicrobiens en fonction d'organismes cibles connus ou présumés, de leur sensibilité médicamenteuse connue ou

prévue, du site de l'infection, de la connaissance du médicament, y compris de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et d'autres facteurs comme l'immunocompétence de l'animal. On devrait sélectionner des médicaments qui visent particulièrement l'agent pathogène et non pas des antimicrobiens à plus large spectre d'efficacité et on devrait sélectionner une thérapie locale plutôt qu'une thérapie systémique, lorsque cela est approprié.

7. On ne devrait pas utiliser d'agents antimicrobiens à mécanismes d'action uniques ou avec de nouveaux profils de résistance en médecine humaine dans le secteur de la médecine vétérinaire, particulièrement chez les animaux destinés à l'alimentation, à moins que l'on ait démontré l'inefficacité de l'utilisation ou par une épreuve de sensibilité à d'autres agents antimicrobiens et que l'on envisage d'administrer des antimicrobiens pour sauver la vie de l'animal.
8. On devrait utiliser des médicaments antimicrobiens homologués pour traiter l'état médical diagnostiqué dans la mesure du possible. On devrait respecter les renseignements relatifs à la dose, à la fréquence et à la durée inscrits sur l'étiquette.
9. On devrait éviter des combinaisons d'agents antimicrobiens, des composés d'ingrédients actifs, et les utilisations non indiquées sur l'étiquette, à moins que l'on ne dispose de données sur la sécurité et l'efficacité.
10. On devrait utiliser des agents antimicrobiens pendant le laps de temps le plus court possible pour guérir un animal afin de s'assurer de réduire au minimum l'exposition de l'agent antimicrobien à d'autres populations bactériennes.
11. On devrait respecter des délais d'attente appropriés pour administrer des agents antimicrobiens à des animaux destinés à l'alimentation.
12. Des animaux traités avec des d'agents antimicrobiens pourraient propager des bactéries dans l'environnement. Dans ce cas, on devrait prendre des mesures pour réduire au minimum la contamination de l'environnement.
13. On devrait effectuer correctement la manutention et le stockage des produits antimicrobiens. Les activités comprennent une élimination appropriée pour éviter la contamination de l'environnement par les médicaments antimicrobiens.
14. Les vétérinaires devraient informer toutes les personnes qui effectuent la manutention des agents antimicrobiens au sujet des risques éventuels pour eux-mêmes et d'autres espèces.

Le Comité RAM a examiné les principes de l'ACMV ci-dessus sur l'utilisation prudente et les a généralement approuvés. Cependant, le Comité ne croit pas que la composition d'ingrédients actifs pour le traitement d'animaux destinés à l'alimentation soit acceptable telle qu'elle est définie à l'élément 9 des principes particuliers. De même, en ce qui concerne l'élément 11 des principes particuliers, le Comité croit que les délais d'attente appropriés relatifs à l'administration d'agents antimicrobiens aux animaux destinés à l'alimentation doivent (et non devraient) être respectés.

## États-Unis

L'American Veterinary Medical Association (AVMA), en collaboration avec le Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration (FDA), a élaboré des principes d'utilisation judicieuse adaptés aux principales espèces animales destinées à l'alimentation (4-11). D'autres organisations vétérinaires, comme l'American Association of Swine Practitioners (AASP), ont également participé à l'élaboration de ces principes (12). En général, ces principes sont similaires à ceux de l'ACMV précédemment décrits, mais, comme prévu, sont davantage propres au système de réglementation des États-Unis. Par rapport au Canada, les États-Unis ont établi un plus grand nombre de restrictions relatives à une utilisation non conforme aux mentions de l'étiquette dans le secteur des animaux destinés à l'alimentation. L'un des principes de l'ACMV énonce que : « Un traitement antimicrobien non-conforme à l'étiquetage doit être exclusivement prescrit conformément aux modifications de la *Animal Medicinal Drug Use Clarification Act* de la *Food, Drug, and Cosmetic Act* (AMDUCA) et de ses règlements ». Les directives de l'AVMA définissent la notion «thérapeutique» comme étant le « traitement, contrôle et prévention » et ne reconnaissent pas les catégories prophylactiques et métaphylactiques. Cet énoncé entre en contradiction avec d'autres définitions. Bien qu'aucune explication ne soit donnée, la raison pourrait être liée aux doses prescrites par des vétérinaires; ces doses sont toujours administrées à des niveaux thérapeutiques, même lorsque l'intention consiste à prévenir une maladie ou à la contrôler. Des traitements non thérapeutiques (c'est-à-dire des stimulateurs de croissance ou la prophylaxie) en Amérique du Nord sont presque toujours disponibles en vente libre.

## Organisations internationales

L'OMS a récemment publié des recommandations sur l'utilisation prudente des agents antimicrobiens chez les animaux (1); les principes de l'ACMV ci-dessus reprennent en grande partie ces recommandations. Une directive sur l'utilisation prudente récemment publiée par l'OIE explique de façon assez détaillée les responsabilités des organismes de réglementation, de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, des pharmaciens, des vétérinaires et des producteurs (13). Les responsabilités des vétérinaires sont identiques à celles décrites ci-dessus dans les principes d'utilisation prudente de l'ACMV. Les responsabilités des producteurs reprennent certains de ces éléments tout en portant une attention spéciale à la préparation d'un plan de santé animale en collaboration avec leur vétérinaire, et visent à utiliser uniquement des antimicrobiens sous ordonnance et ce, en se conformant aux instructions écrites sur les étiquettes, à appliquer des bonnes pratiques de gestion qui assurent de réduire la propagation de l'infection chez les animaux, à tenir à jour des dossiers d'utilisation d'antimicrobiens, à utiliser et à éliminer des médicaments de manière sécuritaire pour les animaux, les humains et l'environnement.

Les responsabilités de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, définies par l'OIE, comprennent la communication des renseignements appropriés aux organismes de réglementation pour autoriser la commercialisation et l'exportation de seulement des produits vétérinaires officiellement approuvés. En ce qui a trait à la publicité, l'industrie devrait se conformer aux règlements sur la publicité en vigueur et décourager toute publicité directe des produits aux producteurs. On a également défini des responsabilités sur le plan de la formation et de la recherche (13).

## Directives sur le traitement

Les directives sur le traitement, y compris les recommandations sur les pratiques d'utilisation prudente, ne sont pas largement utilisées dans le secteur de la médecine vétérinaire, ou à tout le moins, leur utilisation n'est pas rapportée à grande échelle. L'ACMV produit actuellement des directives propres aux espèces. L'AVMA a rédigé un document intitulé : « Guidelines to Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials in Poultry » (8). Ce document classe les antimicrobiens approuvés en trois catégories d'importance pour la santé humaine d'après le système utilisé par le document conceptuel de la FDA (14). Les directives décrivent le diagnostic et les interventions avec des agents non antimicrobiens et proposent des interventions avec des agents antimicrobiens (favorisant des catégories moins importantes pour la thérapie humaine) que l'on pourrait utiliser pour traiter la colibacillose des poulets à griller et des dindons, la pasteurellose des poulets et d'autres bactérioses et maladies infectieuses à mycoplasme importantes.

Le laboratoire vétérinaire du Danemark a préparé une « politique d'utilisation des antibiotiques » qui décrit ses directives sur le traitement (14). Le document de politiques reprend dans ses grandes lignes les directives de l'AVMA pour la volaille, même si on y relève des différences importantes. On y décrit les principes généraux d'une utilisation prudente des antibiotiques et on propose des choix d'agents antimicrobiens pour la plupart des infections bactériennes importantes des bœufs, de la volaille et des porcs. On donne les premiers, deuxièmes et troisièmes choix, mais aucun choix n'est offert si le traitement de prophylaxie par vaccination constitue l'option privilégiée. On a utilisé les critères suivants pour déterminer les choix :

- Préférence pour des antimicrobiens à spectre étroit
- Priorité accordée aux anciens antimicrobiens plutôt qu'aux nouveaux composés
- Fréquence générale de la résistance aux espèces bactériennes données.
- Effet clinique prévu
- Mode d'administration
- Limitation des agents antimicrobiens approuvés pour le traitement des espèces animales données destinées à l'alimentation

Le document comprend également des données destinées aux vétérinaires praticiens du Danemark sur la sensibilité relative aux agents bactériens communs.

## Analyse : lacunes dans nos connaissances et obstacles à la mise en œuvre d'une utilisation prudente

### Utilisation prudente

Les principes d'utilisation prudente de l'ACMV sont appropriés, détaillés et conformes à ceux d'autres pays. Cependant, il existe des différences entre les idéaux établis dans ces directives sur une utilisation prudente et la réalité d'une utilisation d'antimicrobiens au Canada dans les exploitations agricoles et sur le plan des

pratiques vétérinaires. Quelle est l'importance de cet écart? Peu de données sont disponibles pour répondre à cette question, mais le Comité pense que l'écart est important. De plus, les conséquences de la simple publication de ces directives sur le comportement des vétérinaires et des agriculteurs et sur la résistance et l'utilisation des antibiotiques sont également inconnues. Si l'expérience sur le plan de la santé humaine constitue une indication, ces éléments ont probablement un effet minimal s'ils sont publiés ou distribués sans autre soutien, comme l'utilisation des modalités de formation multiple, la formation au lieu de travail, l'utilisation des guides d'opinion et une supervision et une surveillance continues de la pratique (16). Au Canada, les mesures incitatives sont insuffisantes et il existe un trop grand nombre d'obstacles à la pleine mise en œuvre des principes d'utilisation prudente décrits par l'ACMV et par d'autres organismes nationaux et internationaux.

### **Mesures incitatives**

Les principes et les programmes d'utilisation prudente décrits ci-dessus sont surtout volontaires et de type « meilleure pratique ». Pour assurer la pleine mise en œuvre des directives sur une utilisation prudente ou des directives sur le traitement, les vétérinaires ou les producteurs ne bénéficient d'aucune incitation financière et de peu d'incitatifs en matière de réglementation. D'autre part, les agents antimicrobiens sont coûteux et les producteurs ne les utiliseront que s'ils pensent l'opération rentable. Pour les producteurs, plusieurs principes et recommandations d'utilisation prudente sont conformes aux programmes d'assurance de la qualité à la ferme mis en place ou actuellement élaborés (voir le chapitre 9), et ils bénéficient de mesures incitatives pour respecter ces programmes. De même, la plupart des vétérinaires indiqueront qu'ils se conforment à ces principes, ou du moins, à la plupart d'entre eux. Le Comité ne dispose d'aucune donnée lui permettant d'évaluer des écarts et l'importance des insuffisances pour la résistance aux antimicrobiens.

### **Obstacles**

L'application efficace et complète des principes d'utilisation prudente se heurte à un trop grand nombre d'obstacles. Le premier et probablement le plus important, est que les vétérinaires et les producteurs d'animaux destinés à l'alimentation ne sont pas suffisamment informés des questions de résistance dans leur secteur. On traite, dans le chapitre précédent des problèmes de la résistance dans les secteurs de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire. Dans le secteur de la médecine humaine, plusieurs personnes croient que de tels problèmes constituent un danger et que si des mesures ne sont pas prises rapidement il pourrait être impossible de traiter certaines infections sérieuses chez les humains à l'aide des médicaments existants. En revanche, les vétérinaires ne semblent pas percevoir qu'une crise concernant la résistance de la santé animale (c'est-à-dire, la résistance à des agents pathogènes des animaux) plane au-dessus de nous. Cela peut s'expliquer par un moins grand nombre de rapports sur les échecs de traitement, une surveillance insuffisante, et également peut-être, par le fait que l'on s'attend à pouvoir avoir accès à des agents antimicrobiens actuellement utilisés dans le secteur de la santé humaine, mais dont l'administration à des animaux n'a pas encore été approuvée. De nombreux vétérinaires et producteurs estiment que le principal problème des agents antimicrobiens est lié à un faible nombre d'approbations de nouveaux médicaments et non à une efficacité décroissante des médicaments disponibles. Il est probable

qu'en raison des préoccupations accrues liées à la question de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la médecine humaine, le niveau de circulation des nouveaux antimicrobiens vétérinaires sur le marché du Canada et de la plupart des autres pays industrialisés ne sera pas comparable à celui de la fin du vingtième siècle. De plus en plus, les sociétés pharmaceutiques auront à choisir entre investir dans les médicaments du marché de la santé humaine ou animale. Étant le plus lucratif, le marché de la santé humaine constitue le choix le plus probable. Le Comité estime que les collectivités agricoles et vétérinaires du Canada ne sont pas suffisamment sensibles à cette question.

De même, plusieurs (peut-être la plupart) des vétérinaires et des producteurs ne croient pas vraiment que la résistance liée à l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation ait des effets négatifs importants sur la santé humaine. Cela est probablement attribuable à un manque relatif (jusqu'à récemment) de renseignements et d'études permettant de documenter clairement les conséquences pour la santé humaine et à la facilité avec laquelle on blâme les modes de prescription des médecins de l'apparition des problèmes de résistance chez les humains. La complexité du système de production alimentaire, de la transformation, de la distribution et du service alimentaire au Canada et dans d'autres pays rend extrêmement difficile la détermination des infections et des gènes de résistance et de mesurer, « une fois pour toutes » les conséquences. En fait, la question est la suivante : si les vétérinaires et les producteurs ne croient pas que leurs pratiques et leurs comportements créent des risques pour la santé humaine ou animale, pouvons-nous nous attendre à les voir modifier ces pratiques et ces comportements?

Des conflits d'intérêt économique entravent également une mise en œuvre dynamique des pratiques d'utilisation prudente. L'utilisation d'antimicrobiens se heurte à des obstacles financiers. Les médicaments sont coûteux et les producteurs les utiliseront uniquement s'ils croient l'opération nécessaire. De plus, la présence de la résistance aux antimicrobiens pourrait signifier que la seule option de traitement efficace d'une maladie consiste à utiliser des médicaments nouveaux et plus chers. D'autre part, les producteurs, les vétérinaires et les sociétés pharmaceutiques bénéficient d'incitations financières importantes pour les encourager à utiliser des agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Les producteurs traitent des animaux pour éviter les pertes financières liées à des maladies infectieuses à l'origine de morbidité et de mortalité animale et augmentent leurs marges de profit en utilisant des stimulateurs de croissance. Les vétérinaires perçoivent souvent des revenus de la vente d'antimicrobiens. À la connaissance du Comité, aucune étude publiée n'indique que le souci de la rentabilité soit préjudiciable aux pratiques de prescription des vétérinaires, ni de preuve du contraire. Il semble sage d'éliminer l'éventualité du souci de la rentabilité comme élément d'un mode de prescription. Bien sûr, une partie des activités des sociétés pharmaceutiques consistent à vendre des antimicrobiens. Leur intérêt à long terme sur le plan de la promotion d'une utilisation prudente visant à conserver l'efficacité de leurs produits est en partie neutralisé par la nécessité de profit à court terme et par une augmentation de leur part du marché.

Le coût de la mise en œuvre de solutions de rechange aux antimicrobiens peut constituer un obstacle à une utilisation prudente. Pour certains producteurs (le pourcentage est inconnu), l'utilisation de médicaments pour traiter des maladies ou

les prévenir est une solution de rechange attrayante moins coûteuse pour améliorer leurs pratiques de gestion. Les producteurs d'animaux destinés à l'alimentation travaillent avec des marges de profit très serrées, et les coûts de l'infrastructure liés à l'établissement de zootechnie ou à d'autres changements en gestion qui pourraient diminuer le besoin de traitement et, par conséquent, les risques associés à la résistance aux antimicrobiens, pourraient être importants. Cela rend ce type de changement peu intéressant, à moins qu'il soit clair que le changement procure un avantage tangible. L'exemple d'un tel avantage est l'élimination ou la réduction importante de l'incidence d'une maladie infectieuse sur un troupeau d'un producteur. Les bons producteurs prennent les mesures nécessaires pour prévenir et contrôler les maladies infectieuses chez les animaux; par exemple, des huches à veaux sur des fermes laitières pour prévenir la diarrhée et la pneumonie et la gestion « tout plein-tout vide » des exploitations porcines pour réduire la propagation de l'infection. Ces mesures diminueront le besoin de traitement antimicrobien, lequel pourrait réduire le risque de résistance de la santé humaine aux antimicrobiens. Cependant, peu de mesures de contrôle de la maladie ou de biosécurité à la ferme visent spécifiquement des agents zoonotiques d'origine alimentaire ou des bactéries commensales, car peu de ces bactéries à l'origine de maladie animale ont une incidence commerciale importante, et la mise en œuvre des mesures de contrôle nécessitent de l'argent. Malgré leur utilité à prévenir les maladies animales ayant une incidence économique importante, ces mesures de contrôle pourraient prévenir la propagation de bactéries résistantes importantes pour la santé humaine.

### **Appui des provinces**

On devrait améliorer la coordination fédérale-provinciale quant à l'appui et à la promotion des principes et des pratiques d'utilisation prudente. L'ACMV est un organisme national, mais toutes les provinces ne demandent pas aux vétérinaires d'en être membres. De plus, l'autorisation d'exercer des vétérinaires et l'autoréglementation réalisée par la profession est administrée par les provinces. Par conséquent, il est important que les organismes de réglementation provinciaux de médecine vétérinaire et les associations des médecins vétérinaires examinent soigneusement les principes d'utilisation prudente de l'ACMV et les approuvent sans réserve.

### **Directives sur le traitement**

Comme on l'a vu précédemment, les directives sur le traitement ne sont pas utilisées à grande échelle en médecine vétérinaire, probablement en raison de l'absence perçue d'un besoin impérieux. La perspective d'un nombre moindre de nouveaux médicaments disponibles à usage vétérinaire pourrait changer cette situation. Néanmoins, il semble approprié d'étendre les exemples de la volaille de l'AVMA et des porcs, des bovins et de la volaille du Danemark à la situation du Canada. Dans le secteur de la médecine humaine, les directives sur le traitement ont été bien accueillies et mises en œuvre avec succès.

Les Comités des thérapeutiques spécifiques d'espèce devraient concevoir des directives qui soient (1, 16) :

- fondées sur les résultats;
- appropriées à la situation clinique, microbiologique et à la gestion de chacune des espèces et du type des animaux, ainsi qu'aux conditions locales;
- élaborées en collaboration avec des vétérinaires praticiens qui les utiliseront et qui sont conscients des mesures incitatives et des obstacles liés à leur utilisation;
- mises en œuvre activement, en utilisant des stratégies interactives;
- soumises à un examen par des pairs;
- révisées à intervalles réguliers.

## Conclusion

L'utilisation prudente des antimicrobiens maximise les effets thérapeutiques tout en réduisant au minimum la résistance aux antimicrobiens. Les principes d'utilisation prudente de l'ACMV sont appropriés, détaillés et conformes à ceux d'autres pays. De même, ces principes sont surtout d'utilisation volontaire et liés à une « meilleure pratique » et devraient être utiles si les vétérinaires et les agriculteurs les mettent en application. Les facteurs qui ont une incidence sur le degré de mise en application comprennent une sensibilisation aux questions de la résistance et le désir des producteurs et des vétérinaires de prolonger la durée de vie utile des antimicrobiens et de réduire l'impact de la résistance chez les animaux et les humains. D'autres facteurs comprennent une volonté de modifier des comportements sur le plan des prescriptions de médicaments et des pratiques de traitement; le coût, l'efficacité et la disponibilité d'autres solutions; des mesures incitatives pour la prescription et la vente d'antimicrobiens. Des programmes d'assurance de la qualité à la ferme peuvent aider à atteindre une utilisation prudente d'antimicrobiens chez les animaux. Les directives sur le traitement ne sont pas encore utilisées dans l'ensemble du secteur de la médecine vétérinaire, mais elles sont appropriées pour améliorer une utilisation prudente.

Les recommandations décrites ci-dessous sont destinées aux vétérinaires, aux organismes d'attribution des permis et aux organisations professionnelles, aux producteurs et aux groupes de producteurs, aux sociétés pharmaceutiques ainsi qu'à Santé Canada. On décrit dans d'autres chapitres les recommandations relatives à l'utilisation prudente, la distribution des médicaments, la formation, la recherche et la réglementation.

## Recommandations

20. Les vétérinaires et les organismes de médecins vétérinaires devraient mettre en application les principes d'utilisation prudente élaborés par l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV), et examiner périodiquement les principes et leur mise en application.
21. Les organismes provinciaux d'attribution des permis et les associations de médecins vétérinaires devraient appuyer et promouvoir les principes d'utilisation prudente de l'ACMV.
22. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles que seraient utilisés en médecine vétérinaire des antimicrobiens ayant en médecine humaine des mécanismes d'action uniques ou de nouveaux modèles de résistance.

## Références

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens*, Genève, OMS, juin 2000. [http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who\\_global\\_principles/index.htm](http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles/index.htm) (consulté le 8 mai 2002)
2. C. Boivin, «CVMA position on antimicrobial resistance», *Can Vet J*, vol. 40, 1999, p. 15–16.
3. Association canadienne des médecins vétérinaires, *The prudent use of antimicrobial drugs in animals*, juill. 1999. <http://www.ccar-ccra.org/agri6-e.htm> (consulté le 8 mai 2002)
4. Food and Drug Administration (FDA), *Judicious use of antimicrobials for poultry veterinarians*, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/fsi/IUPOULTRY.pdf> (consulté le 8 mai 2002)
5. Food and Drug Administration (FDA), *Judicious use of antimicrobials for swine veterinarians*, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/fsi/JudUse.htm> (consulté le 11 mai 2002)
6. Food and Drug Administration (FDA), *Judicious use of antimicrobials for beef cattle veterinarians*, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/fsi/JudUse.htm> (consulté le 11 mai 2002)
7. Food and Drug Administration (FDA), *Judicious use of antimicrobials for dairy cattle veterinarians*, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/fsi/JudUse.htm> (consulté le 11 mai 2002)
8. AVMA, *Guidelines to judicious therapeutic use of antimicrobials in poultry*, 2000. <http://www.avma.org/scienact/jtua/default.asp> (consulté le 8 mai 2002)
9. AVMA, *Judicious use of antimicrobials for swine veterinarians*, 2000. <http://www.avma.org/scienact/jtua/default.asp> (consulté le 8 mai 2002)
10. AVMA, *Judicious use of antimicrobials for beef cattle veterinarians*, 2000. <http://www.avma.org/scienact/jtua/default.asp> (consulté le 8 mai 2002)
11. AVMA, *Judicious use of antimicrobials for dairy cattle veterinarians*, 2000. <http://www.avma.org/scienact/jtua/default.asp> (consulté le 8 mai 2002)
12. AASP Pharmaceutical Issues Committee, «American Association of Swine Practitioners basic guidelines of judicious therapeutic use of antimicrobials in pork production», *Swine Health and Repro*, vol. 8, 2000, p. 90-93.
13. Office international des épizooties (OIE), *Utilisation responsable et prudente des antibiotiques en médecine vétérinaire*, Paris, Office International des Epizooties, 2001. [http://www.oie.int/fr/publicat/ouvrages/f\\_106.htm](http://www.oie.int/fr/publicat/ouvrages/f_106.htm) (consulté le 8 mai 2002)
14. Food and Drug Administration (FDA), *A proposed framework for evaluating and assuring the human safety of the microbial effects of antimicrobial new animal drugs intended for use in food-producing animals (framework document)*, 1999. <http://www.fda.gov/cvm> (consulté le 8 mai 2002)
15. Danish Veterinary Laboratory, *Veterinary antibiotic policy*, févr. 2002. <http://www.svs.dk/uk/News/newsdoc/vetantipol.htm> (consulté le 8 mai 2002)
- J. Avorn, «Increase awareness: optimize patient and provider behaviour», dans *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups*, OMS, 2001. <http://www.who.int/emc/amr.html> (consulté le 11 mai 2002)

# Programmes de salubrité des aliments utilisés dans le secteur de la production d'animaux destinés à l'alimentation

## Points essentiels

- **Plusieurs groupes de producteurs spécialisés élaborent des programmes de salubrité des aliments à la ferme ou des programmes d'assurance de la qualité**
- **Dans plusieurs cas, ces programmes sont fondés sur les principes d'ARMPC (analyse des risques et maîtrise de contrôles critiques) et des bonnes méthodes de production (BMP)**
- **À ce jour, aucun de ces programmes ne traite spécifiquement de la résistance aux antimicrobiens, mais ils traitent des résidus antimicrobiens**
- **Cependant, ces programmes sont pertinents au contrôle de la résistance car ils :**
  - **encouragent la réduction des maladies grâce à des techniques de gestion et des procédés de sélection satisfaisants;**
  - **recommandent de renforcer la relation vétérinaire-patient-client (RVPC) dans les exploitations agricoles;**
  - **nécessitent la tenue de dossiers sur l'utilisation de médicaments.**

Les questions liées à l'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur de la production d'animaux destinés à l'alimentation et leur rôle éventuel dans l'apparition de la résistance aux antimicrobiens dans des agents pathogènes connus chez l'humain, sont soulevés au moment où la salubrité des aliments constitue l'une des principales préoccupations des Canadiennes et des Canadiens. Au cours de la précédente décennie, plusieurs incidents liés à la salubrité des aliments, y compris la salmonellose, l'*Escherichia coli* O157:H7 et l'encéphalopathie spongiforme bovine

(ESB), ont accentué la perception du public des questions de salubrité des aliments à la ferme (1-4). Des groupes de producteurs spécialisés ont mené des sondages auprès des consommateurs et les résultats démontrent que le public se préoccupe de la salubrité et de la qualité des aliments et semblent indiquer une baisse de la confiance du public relativement à la question de la salubrité des aliments au cours des dernières années (5, 6). Pour conserver le niveau de confiance du public, plusieurs groupes nationaux de producteurs spécialisés ont élaboré des programmes d'assurance de la qualité et de salubrité des aliments à la ferme. Ces programmes sont conçus pour gérer la biosécurité, la maladie et les risques biologiques, chimiques et physiques en matière de salubrité des aliments, qui pourraient survenir à la ferme. Un élément essentiel de ces programmes est l'utilisation sûre des médicaments pour s'assurer que les médicaments utilisés à la ferme n'entraînent pas de risque chimique relatif à la salubrité des aliments (c'est-à-dire, les résidus nocifs). Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, une utilisation prudente des antimicrobiens est essentielle pour conserver l'efficacité à long terme des médicaments actuellement disponibles et pour limiter l'apparition et la propagation de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux d'élevage. Par conséquent, les programmes de salubrité des aliments à la ferme qui appuient une utilisation prudente devraient contribuer au contrôle de la résistance aux antimicrobiens. Dans le présent chapitre, on examine la structure fondamentale de ces programmes, leur lien (ou absence de lien) avec la question de la résistance aux antimicrobiens, et on présente les recommandations du Comité aux fins d'amélioration.

L'analyse des risques et la maîtrise des points critiques (souvent appelée ARMPC) est un système scientifique de salubrité des aliments qui traite essentiellement de la prévention des problèmes et du contrôle des risques associés aux aliments. La Commission du Codex Alimentarius, un organisme de l'Organisation mondiale de la Santé, a adopté l'ARMPC comme norme dans l'industrie de transformation et de fabrication des produits alimentaires à l'échelle mondiale. Au Canada et aux États-Unis, les entreprises de transformation des produits alimentaires doivent généralement déposer des plans d'ARMPC auprès des organismes de réglementation. Cependant, les producteurs d'animaux destinés à l'alimentation ne sont actuellement soumis qu'à peu, voire aucune, exigences en matière de réglementation sur la salubrité des aliments. Plusieurs éléments essentiels de l'ARMPC abordent la question de la résistance. Les plans d'ARMPC sont conçus pour évaluer et contrôler les risques liés à la salubrité des aliments. Par conséquent, la question de l'utilisation d'antimicrobiens dans l'agriculture est traitée dans tout programme d'ARMPC à la ferme. Les résidus des antimicrobiens peuvent représenter un risque direct en matière de salubrité des aliments, bien que ce risque soit facilement quantifié et rapidement contrôlé. D'autre part, la résistance aux antimicrobiens est beaucoup plus difficile à quantifier et à contrôler.

Au Canada, les groupes nationaux de producteurs spécialisés représentant la production des animaux d'élevage, par l'entremise de la Fédération canadienne de l'agriculture (FCA), ont élaboré le Programme canadien de salubrité des aliments à la ferme (PCSAF). En collaboration avec Agriculture et Agro-alimentaire Canada (AAC), le programme a été lancé en 1997 et vise à élaborer et à mettre en œuvre les initiatives nationales de salubrité des aliments particuliers à la ferme. Il existe actuellement quatorze programmes, parvenus à divers niveaux de conception, dans le secteur de la production des animaux destinés à l'alimentation. Ces programmes

traitent des bovins de boucherie , des bovins laitiers, des porcs, des moutons, des cervidés (c'est-à-dire des cerfs et des wapitis), des bisons, des poulets, des dindons, des couvoirs, des œufs d'incubation, des œufs de consommation, des abeilles domestiques, des mollusques et crustacés et des salmonidés (saumon, truite et omble chevalier).

En juin 2001, le ministre d'AAC et les ministres de l'Agriculture des provinces et des Territoires ont convenu que tous les niveaux de gouvernement ont la responsabilité d'améliorer les systèmes intégrés de salubrité des aliments du Canada. Les ministres ont également convenu de travailler en étroite collaboration avec l'industrie, à l'élaboration et à la mise en œuvre continues de programmes crédibles de salubrité des aliments à la ferme (PSAF). L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) a informé le Comité qu'elle fournira, à l'échelle nationale, une reconnaissance officielle de la valeur technique de ces programmes, notamment en s'assurant qu'ils répondent aux normes réglementaires (s'il y a lieu), et en s'assurant de leur efficacité administrative au Canada. Ce niveau de reconnaissance comprendra les étapes suivantes :

1. examen technique du fonctionnement du programme dirigé par l'ACIA afin de déterminer s'il est conforme aux principes d'ARMPC reconnus à l'échelle internationale;
2. élaboration et mise en œuvre du PSAF par l'industrie;
3. vérification indépendante par une tierce partie approuvée par l'ACIA;
4. évaluation et reconnaissance dirigées par l'ACIA du PSAF. Ce processus comprendra l'évaluation de la structure administrative du PSAF établie par les associations nationales, notamment les tierces parties qui effectueront les vérifications.

L'ACIA prévoit que les gouvernements provinciaux joueront également un rôle essentiel lors de la mise en œuvre de ces programmes volontaires.

L'ACIA utilise le PSAF des Producteurs de poulet du Canada (PPC) comme projet-pilote en vue de réaliser un examen technique du programme et d'établir un processus pour mener cet examen. Les plans d'ARMPC et le Guide des directives des producteurs, y compris les bonnes méthodes de production (souvent appelées BMP), seront examinés sur le plan de leur valeur technique. En février 2002, dix-sept autres associations nationales ont exprimé l'intention de présenter des demandes à l'ACIA à des fins d'examen technique. Certains groupes de producteurs croient que l'approbation de l'ACIA est importante pour assurer la crédibilité nationale et internationale de leurs programmes de salubrité des aliments.

## **Programmes de salubrité des aliments sur les fermes canadiennes**

### **Bovin de boucherie**

Au Canada, l'industrie du bovin de boucherie compte plus de 100 000 producteurs. La plupart de leurs activités consistent en l'exploitation de naissage d'approximativement 35 têtes de bétail. Cependant, le gros de la production (environ 80 %) provient d'environ 20 000 producteurs qui exploitent des parcs d'engraissement principalement situés en Alberta et en Saskatchewan. Un peu plus de 50 % de la production canadienne est exportée, la majeure partie à destination des États-Unis (7). En 1995, la Canadian Cattlemen's Association (CCA) a élaboré des BMP fondées sur l'ARMPC à la ferme pour améliorer la qualité et la salubrité des aliments de la viande de bovin. Le Programme « Quality Starts Here » (QSH) est mis en œuvre dans l'ensemble du pays. Ce projet est le résultat d'un effort de collaboration entre tous les groupes d'intérêt, y compris la CCA, les associations provinciales de l'industrie, l'ACIA, les associations régionales vétérinaires, les associations de l'industrie pharmaceutique et les associations de camionnage, tous ceux qui ont participé au Comité de gestion du programme QSH.

En ce qui a trait à l'utilisation d'antimicrobiens, le programme comprend des sections sur :

- la tenue de dossiers;
- des renseignements sur l'utilisation et les tests des produits pharmaceutiques;
- les principes d'assurance de la qualité des aliments;
- l'assainissement;
- la manutention des animaux malades.

Le programme comprend des procédures normalisées d'exploitation (PNE) pour réduire la maladie dans des parcs d'engraissement et pour assurer une préparation d'aliments contrôlés. Le programme possède à la fois un aspect éducatif et fonctionnel, et contient des feuilles de registre en blanc, des instructions sur l'utilisation des produits et une liste de vérification complète. De plus, le programme utilise une base de données de renseignements sur CD-ROM. Ce programme comprend maintenant l'approbation par une tierce partie et la vérification de programme par une autorité reconnue.

### **Bovin laitier**

Les Producteurs Laitiers du Canada (PLC) est l'organisme national qui représente plus de 20 000 producteurs. La majorité (81 %) de ces producteurs sont situés au Québec et en Ontario. Actuellement, le fonctionnement des PLC est soumis à un ensemble strict de protocoles d'essai visant à assurer la salubrité des aliments. Dans le cadre du programme d'essai actuel, on contrôle la présence des résidus des médicaments antimicrobiens dans toutes les expéditions volumineuses de lait. Lorsque l'on trouve de tels résidus, la totalité de l'expédition de lait est rejetée et le coût est défrayé par les agriculteurs concernés.

En 1997, les PLC ont élaboré des BMP fondées sur les principes d'ARMPC et ont lancé une étude-pilote en Colombie-Britannique. La maîtrise des points critiques (MPC) définie dans le programme des PLC comprend l'utilisation de produits médicaux et le stockage du lait, particulièrement en ce qui a trait à la question de la température. Le programme abandonnera « les essais sur les produits finis » traditionnels et portera essentiellement sur la gestion des MPC. Celles-ci seront contrôlées au moyen d'un système de conservation des dossiers, conformément au système global d'ARMPC. Les activités de préparation des guides officiels et de nouvelles activités de recherche et développement sont actuellement coordonnées par l'entremise du PSAF de la FCA.

## **Porc**

Le Conseil canadien du porc (CCP) est l'association nationale d'approximativement 12 400 producteurs de porc. La majorité des exploitations (80 %) réalisent leurs opérations avec moins de 100 animaux par ferme. Le reste, soit 20 %, possède des exploitations de plus de 1 000 animaux par ferme et représente 80 % du volume de la production.

Les producteurs de porc, dans le cadre du programme d'Assurance de la qualité canadienne du CCP, ont élaboré des BMP fondées sur les principes de l'ARMPC. On a déterminé la manutention des aliments pour animaux et la gestion des fournitures vétérinaires, essentiellement des antimicrobiens, comme étant les deux principales MPC. Le CCP a ensuite élaboré des BMP particulières à la manutention des médicaments et des aliments médicamenteux. Le programme traite d'autres thèmes pertinents comme l'assainissement des étables, le mélange des aliments, la tenue des dossiers sur les aliments et les médicaments utilisés à la ferme et des protocoles visant à déduire les dangers biologiques provenant des parasites et des bactéries sur les fermes.

Les BMP ont été élaborées sur une période de deux ans et ont ensuite été évaluées sur 150 fermes en 1997. Les premiers commentaires au sujet des fermes d'essai semblent indiquer un degré d'acceptation élevé de la plupart des producteurs. En général, les plus gros producteurs croient que l'on pourrait en faire davantage alors que les plus petits ont trouvé les protocoles onéreux. Le programme, officiellement lancé en 1998, comprenait une certification considérant les vétérinaires de troupeau comme les responsables de la validation, qui sont à leur tour soumis à une vérification. Un gestionnaire national d'assurance de la qualité s'est assuré de la bonne exécution du programme. Ce gestionnaire travaille en collaboration avec un comité technique pour examiner et mettre à jour les BMP et pour valider les procédures. En décembre 2001, le programme reconnaissait pleinement 3 453 producteurs. Ces producteurs ont commercialisé 36,5 % du porc en 2001.

## **Poulet**

L'organisme Les Producteurs de poulet du Canada représente 2 800 producteurs. Cet organisme existe depuis 1989 en vertu d'un code de pratique et de manutention, que l'on a par la suite modifié pour introduire les éléments de biosécurité et des BMP fondées sur l'ARMPC. Ces éléments sont similaires à ceux utilisés par les éleveurs

de bétail et les producteurs de porc. Cela a conduit à l'élaboration du programme d'assurance de la qualité et de salubrité alimentaire à la ferme appelé « Votre propre poulet », lequel a été lancé comme programme-pilote en 1998.

Le programme porte essentiellement sur la tenue et le suivi des dossiers et la traçabilité dans l'ensemble du cycle de production. Les principales MPC déterminées dans le secteur de l'élevage du poulet sont les médicaments trouvés dans les aliments et dans l'eau. Le guide « Votre propre poulet » comprend un ensemble de formulaires de tenue de dossiers utilisés pour contrôler les secteurs-clés comme l'accès à la ferme, l'entretien des installations, les systèmes d'approvisionnement en eau et en aliments, le nettoyage et la désinfection, la santé des animaux et l'expédition au transformateur. PPC travaille maintenant avec d'autres groupes du secteur de la volaille pour élaborer un modèle et des protocoles de vérification de la conformité pour les validations à la ferme.

## **Dindon**

L'Office canadien de commercialisation du dindon (OCCD) représente environ 564 producteurs de dindons et possède un programme d'ARMPC à la ferme similaire à celui des PPC. On a débuté en 1997 l'élaboration du programme, lequel est maintenant à la phase-pilote et devrait être mis en œuvre en 2002. Les BMP et les mesures de biosécurité sont similaires à celles utilisées dans le programme des PPC. Les MPC déterminées abordent l'utilisation des médicaments, des vaccins, la dératisation et la lutte contre les ravageurs, les nettoyants et les désinfectants. Les renseignements et formulaires de rapport couvrent des sujets comme le retrait des médicaments, les médicaments utilisés, le nombre d'animaux, le poids des animaux et les problèmes de santé antérieurs.

## **Producteurs d'œufs à couver et couvoirs**

Il existe en général deux types de couvoir : celui qui approvisionne les élevages de croissance et celui qui approvisionne les élevages de ponte pour la production d'œufs. La Fédération canadienne des couvoirs (FCC) représente 50 couvoirs et travaille avec le PSAF de la FCA pour élaborer un programme générique d'ARMPC pour le secteur. L'objectif consiste à s'assurer que la gestion de la sécurité à la ferme s'applique au cycle de vie complet de l'industrie avicole, soit de la production des œufs à couver à celle des poulets et des œufs de consommation.

L'Association canadienne des producteurs d'œufs d'incubation de poulet de chair (ACPOIPC), qui représente 300 membres, élabore un PSAF, lequel sera fondé sur le programme canadien de qualité des œufs d'incubation. L'objectif est de créer un guide destiné aux producteurs qui répertorie les exigences du programme, y compris l'approbation des fournisseurs d'animaux et d'aliments, la surveillance de la santé, la manutention des médicaments et des aliments médicamenteux et la tenue de dossiers, l'hygiène et l'assainissement et la tenue de dossiers. L'ACPOIPC travaille actuellement avec d'autres groupes, y compris les PPC, l'OCCD et l'Office canadien de commercialisation des œufs (OCCO) pour élaborer une approche commune à la vérification, à la conformité et à la validation.

## Oeufs

L'Office canadien de commercialisation des œufs (OCCO) représente les producteurs d'œufs. La taille de cette industrie est relativement restreinte (1 200 producteurs enregistrés possèdent plus de 100 animaux). L'OCCO a élaboré un programme d'ARMPC à la ferme en 1990. Le programme « Propreté d'abord, propreté toujours » lancé en 1999, a été élaboré à partir d'un système d'inspection et de cotation utilisé depuis cinq ans. Les inspecteurs spécialement employés par l'OCCO dans le cadre de ce programme d'inspection ont mis en œuvre une vérification de programme. Les inspecteurs de l'OCCO reçoivent une formation en ARMPC et en vérification.

L'élaboration du programme d'ARMPC de l'OCCO a été facilitée par le fait que peu, voire aucune, MPC n'ont été déterminées. Selon l'OCCO, par exemple, les médicaments et les additifs (c'est-à-dire, les colorants et les hormones) ne sont pas utilisés chez les poudeuses, ce qui élimine les principales MPC trouvées sur une ferme de production de viande. Étant donné le nombre considérable d'œufs, l'un des défis les plus importants consistait à élaborer un système pour remonter à la source d'information. La contamination par la salmonelle demeure le principal problème sur le plan de la salubrité. On a mis en place un programme de contrôle, auquel participe 82 % des producteurs, et qui est financé à l'échelle provinciale. L'OCCO a également élaboré un programme incitatif d'ARMPC unique pour promouvoir la participation active de ses membres. Le programme d'ARMPC est lié à un programme d'assurance national et provincial visant à indemniser les agriculteurs dans le cas d'une perte de salaire causée par un test positif à la salmonelle des oiseaux et par la destruction de ceux-ci à des fins de contrôle de la maladie.

Le programme de l'OCCO a connu un vif succès. Au cours des quatre dernières années, la moyenne des notes des inspections réalisées à l'échelle nationale a augmenté de 70 % à 80 %. Le programme a permis à l'OCCO de dépister des problèmes éventuels et de fournir, au besoin, une formation aux producteurs.

## Mouton

La Fédération canadienne du mouton (FCM), qui représente environ 10 000 producteurs, évalue actuellement son programme de salubrité à la ferme, à l'aide d'un programme-pilote mené à l'échelle nationale. Le programme détermine les BMP fondées sur l'ARMPC, lesquelles ont été ajoutées dans le guide destiné aux producteurs. Des préparatifs sont en cours pour élaborer un programme de formation à l'intention des responsables de la validation.

## Bison

L'Association canadienne du bison (ACB) représente approximativement 1 800 producteurs de bison. Bien que la taille du troupeau de bisons soit relativement importante (approximativement 100 000 têtes), seule une petite partie (6,4 %) est actuellement abattue à des fins de consommation. L'ACB a terminé récemment une étude-pilote de son programme de salubrité à la ferme, lequel comprend des BMP fondées sur l'ARMPC, la tenue de dossiers et des protocoles de vérification ou de conformité. Le programme devait être lancé à l'échelle nationale en 2001-2002.

## Cerf et wapiti

Le Conseil canadien des cervidés (CCC) représente 2 494 éleveurs de cerf et de wapiti. La taille de ce secteur s'est considérablement accrue au cours des dernières années. Cette augmentation touche principalement le wapiti, le daim, le cerf noble, le daim blanc et d'autres espèces (principalement le renne). Le marché est complexe; on élève des animaux pour la viande qu'ils procurent et le velours de leur ramure, et pour s'en servir comme trophée. De plus, bien que le wapiti représente une importante proportion du troupeau de cervidés, il est essentiellement élevé pour le velours de sa ramure. D'autre part, bien que l'on utilise le cerf dans le secteur de la production du velours, cet animal sert essentiellement à la production de la viande au Canada. En 2000, la production totale de velours des ramures était d'environ 70 tonnes métriques (TM).

Le CCC a proposé une approche au PCSAF pour élaborer un PSAF traitant de la production du velours des ramures et de la viande, et ce, en raison de préoccupations de plus en plus grandes à propos de l'encéphalopathie des cervidés. Bien que l'on ait élaboré une stratégie nationale, le groupe travaille encore à la phase de recherche et développement en attendant de recevoir des fonds pour établir le programme.

## Aquaculture – saumon et truite

L'Alliance de l'industrie canadienne de l'aquaculture (AICA) représente l'industrie de l'aquaculture au Canada. Les salmonidés (saumon, truite et omble chevalier) sont élevés dans les eaux fraîches et salées des 10 provinces et du territoire du Yukon, selon les espèces. Le Canada produit actuellement environ 77 500 TM de saumon, la majorité étant élevée dans de larges parcs marins en filet. La production de truite et d'omble chevalier est de 7 000 TM. Cette production est réalisée dans un grand nombre de petits étangs d'eau douce et dans un petit nombre de parcs d'élevage en lac.

Tableau 9.1. Résumé des statistiques 2000-2001 pour les groupes de producteurs spécialisés des animaux d'élevage (classés selon la production) <sup>a</sup>

Groupe	Nombre approximatif de fermes	Cheptel approximatif (million)	Production approximative	Consommation approximative par habitant (livres) – 1999
Porc	14 920	12,3	1 638 218 TM <sup>c</sup>	60,4
Bœuf <sup>b</sup>	123 570	13,2	1 207 573 TM	71,2
Poulet	2 800	572	874 400 TM	61,3
Dindon	564	21,2	151 700 TM	4,3
Saumon	300	25	77 400 TM	1,5
Agneau	10 665	0,7	10 788 TM	1,8
Truite	900	10	6 800 TM	n/d
Bison	1 800	0,1	3 101 TM	0,02
Cerf/wapiti	2 000	0,15	355 TM	n/d
Lait, produits laitiers <sup>d</sup>	20 624	1,4	7 490 Ml <sup>e</sup>	108,1
Fromage, produits laitiers <sup>f</sup>				61,7
Œufs	1 200	186	5 400 Mo <sup>g</sup>	182,4 (nbre œufs)

<sup>a</sup> provenant d'une variété de sources, y compris les associations nationales de regroupement de producteurs spécialisés et d'autres renseignements obtenus de sources publiques (Agence canadienne d'inspection des aliments, Agriculture Canada, ministère des Pêches et des Océans et Statistique Canada) et autres, comme CanFax Research Services. Dans plusieurs cas de non-disponibilité de chiffres particuliers ou de rapprochement des données, on a estimé les chiffres à l'aide d'extrapolation mathématique;

<sup>b</sup> y compris le veau; <sup>c</sup> tonnes métriques; <sup>d</sup> les produits laitiers, y compris le lait et la crème utilisés dans les produits laitiers (crème glacée, yogourt, lait en boîte et le lait évaporé); <sup>e</sup> million de litres; <sup>f</sup> fromage, beurre, lait en poudre; <sup>g</sup> million d'œufs.

Pour traiter la question de l'utilisation des médicaments dans les établissements de truiticulture et dans les piscicultures de saumon, le Consortium sur la santé du saumon (CSS) a élaboré le programme « pour des saumons en santé ». Le Consortium représente les salmoniculteurs, les fabricants de produits d'origine animale, les fabricants d'aliments pour animaux et d'autres bureaux provinciaux de développement de l'aquaculture. Selon l'angle des ARMPC, l'utilisation de médicaments dans les fermes constitue le principal danger déterminé. Le programme traite essentiellement de cette question.

Le programme vérifie que l'utilisation des médicaments est conforme à toutes les exigences réglementaires et que les producteurs utilisent des pratiques d'utilisation prudente des médicaments. On atteint ce résultat grâce à une évaluation semestrielle ou annuelle des pratiques de guidance sanitaire du poisson, de la manutention, du stockage et de l'utilisation de produits thérapeutiques, ainsi que du système d'enregistrement pour suivre les traitements, les délais d'attente et la capture. L'élément de certification fournit une vérification indépendante (à l'aide de l'association locale) et des certificats (date limite) sont envoyés dans les fermes afin de respecter toutes les exigences du programme.

## **Industrie des aliments industriels**

L'Association de nutrition animale du Canada (ANAC) est l'association nationale qui représente les fabricants et les fournisseurs d'environ 90 % des produits de nutrition animale fabriqués commercialement au Canada. En 1996, l'ANAC a lancé un programme national de salubrité des aliments pour aider ces fabricants à mettre en œuvre des BPF et des programmes d'ARMPC dans les installations de fabrication de provendes.

Tout comme les programmes de salubrité des aliments à la ferme, l'ANAC met l'accent sur la prévention en appliquant des contrôles pendant le processus de fabrication : de la réception des ingrédients à la meunerie jusqu'à la livraison des produits finis à la ferme. Le programme a également intégré des éléments-clés du Programme d'amélioration de la salubrité des aliments (PASA) de l'ACIA, du Programme de la FDA des États-Unis et du Protocole d'ARMPC de l'Union Européenne. Une composante importante du programme ayant trait à l'utilisation d'antimicrobiens est centrée sur les dangers chimiques associés à la bonne utilisation des médicaments dans le processus de fabrication des aliments; le calcul de la bonne quantité du bon médicament, le mélange convenable du médicament dans l'aliment et

la prévention de la contamination croisée et des résidus tout au long du processus de fabrication.

Le programme intègre un « manuel des bonnes pratiques de fabrication pour les producteurs d'aliments pour animaux » et un modèle générique d'ARMPC, lesquels sont révisés et mis à jour régulièrement, des séances de formation de l'industrie sur les BPG, l'ARMPC, la vérification et l'approbation indépendante d'un tiers. Environ 40 % des produits alimentaires commerciaux sont fabriqués dans des meuneries certifiées ARMPC. Comme dans le cas des PSAF, l'ANAC cherchera à obtenir la reconnaissance de l'ACIA pour son programme.

## **Analyse**

### **Utilisation des médicaments à la ferme**

Un examen détaillé de tous les PSAF actuels indique qu'aucun ne traite spécialement de la résistance aux antimicrobiens. Cependant, tous les programmes ont comme objectif de promouvoir et de mettre en œuvre plusieurs éléments liés à une utilisation prudente des antimicrobiens à la ferme afin de réduire les résidus. Bien que l'on n'aborde pas particulièrement les questions de résistance, cela pourrait réduire la quantité d'antimicrobiens utilisés dans les fermes et, par conséquent, réduire la pression sélective.

En général, les PSAF visent à promouvoir les éléments suivants dans le cadre d'une utilisation prudente des antimicrobiens :

1. réduire au minimum l'incidence de la maladie grâce à des procédés de sélection et des techniques de gestion convenables;
2. recommander le renforcement de la relation vétérinaire-patient-client (RVPC) dans les exploitations agricoles;
3. assurer la participation des vétérinaires au diagnostic de la maladie, à l'utilisation appropriée des médicaments, à une plus grande précision de la posologie et à des régimes d'application appropriés;
4. préparer avec soin les aliments médicamenteux à la ferme;
5. surveiller les délais d'attente des antimicrobiens pour réduire les risques de résidus dans les produits d'origine animale; et
6. tenir à jour des dossiers sur l'utilisation de médicaments.

### **Questions liées à l'élaboration et à la mise en œuvre des programmes**

Tous les regroupements de producteurs spécialisés ayant élaboré des PSAF sont aux prises avec les mêmes problèmes. Ceux-ci concernent :

- le financement et les ressources;
- le volume : traiter avec un grand nombre de fermes;
- les différences régionales;
- la coordination entre les producteurs et les secteurs de la transformation; et
- l'agrément des programmes.

L'élaboration d'un programme national prend beaucoup de temps et est impossible en l'absence d'engagements suffisants sur le plan financier et des ressources humaines. Il s'agit d'une période critique pour tous les secteurs qui luttent pour mettre en œuvre leurs propres programmes, particulièrement dans le cas de certaines industries plus petites, comme celles du cerf, du wapiti, du saumon et de la truite.

Lorsque l'OCCD a élaboré son programme, le premier conseil d'administration était représenté par cinq régions d'agriculteurs dont les procédés de sélection étaient tous différents les uns des autres. Cette approche a éventuellement contribué de façon importante à ce que les producteurs acceptent le programme. Les concepteurs du programme « Des saumons en santé » ont vécu une expérience similaire. Cela a mis l'accent sur la nécessité de posséder une politique nationale uniforme pour tous les participants.

Plusieurs groupes ont noté que la mise en œuvre de leur programme était sujette à l'approbation de l'ACIA. Essentiellement, le but visé était de permettre à l'industrie d'élaborer des programmes en vue d'assurer une autoréglementation, et de « réglementer les organismes de réglementation » au moyen de vérification et d'approbation de programme par un organisme gouvernemental comme l'ACIA. En l'absence de surveillance par une tierce partie, le programme perd une part importante de crédibilité aux yeux du public et des agriculteurs qui participent au programme. Le gouvernement a toujours dû dépenser énormément d'argent pour inspecter les fermes. L'avantage d'une telle autoréglementation consiste à permettre aux fermes de s'autoréglementer à leur propre coût. L'homologation des programmes assure que les producteurs respectent une norme nationale acceptable sur une base individuelle. Non seulement cela encouragera-t-il les producteurs à participer à des programmes légitimes, mais plus important encore, cela empêchera l'élaboration de programmes illégaux et leurs ventes à des groupes de producteurs spécialisés ou à des producteurs individuels.

Après examen d'autres programmes de réglementation volontaire dans d'autres industries, il est clair que ceux-ci ont reçu une forte participation des associations de l'industrie et du gouvernement; exemple : le Programme de gestion responsable de l'Association canadienne des fabricants de produits chimiques, ou le Programme Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques (ARET), lesquels gèrent des émissions toxiques de sources diverses.

## **Coordination entre les secteurs de la production et de la transformation**

Dans le système actuel, les transformateurs assument la responsabilité légale de la qualité des produits en vertu de divers règlements et lois sur l'inspection des viandes, des poissons et de la volaille. Cependant, peu de contrôles sont menés à la ferme. L'utilisation des BMP à la ferme et des protocoles fondés sur l'ARMPC permettra aux entreprises de conditionnement et aux transformateurs, d'effectuer une meilleure vérification de la qualité et de la certification des produits. Les PSAF deviennent alors très avantageux. Cependant, il est essentiel que les entreprises de conditionnement et les transformateurs assurent l'uniformité dans le système de production et de transformation des aliments.

## **Applicabilité de l'ARMPC aux fermes**

L'une des questions soulevées par les programmes fondés sur l'ARMPC à la ferme est l'applicabilité de l'ARMPC. C'est principalement pour cela que l'on a élaboré des BMP fondées sur l'ARMPC. Tous les groupes de producteurs spécialisés désireraient passer des BMP fondées sur des principes d'ARMPC à un système d'ARMPC complet. Cependant, tous ne s'entendent pas sur la validité d'un véritable système d'ARMPC à la ferme, puisque tous les intrants ne peuvent être contrôlés. Avec un système d'ARMPC, toutes les mesures de contrôle devraient assurer une protection de la salubrité des aliments ou, en d'autres mots, les mesures de contrôle devraient fournir des résultats prévisibles. Les recherches visant à connaître les risques et le résultat des mesures de contrôle dans certaines situations sont souvent insuffisantes.

La majorité des membres de l'industrie reconnaissent que les résidus d'antimicrobiens et d'autres médicaments vétérinaires posent des problèmes sur le plan de la salubrité des aliments devant être contrôlés à la ferme. Cependant, les programmes actuels fondés sur l'ARMPC ne sont pas conçus pour contrôler directement la résistance. Les BMP contrôlent indirectement la résistance en demandant aux producteurs d'utiliser toutes les techniques de gestion possibles pour réduire l'utilisation d'antimicrobiens. Cependant, on doit souligner que les contrôles de ces résidus ne sont pas nécessairement identiques à ceux utilisés dans le cas de la résistance. Par exemple, le respect des périodes de retrait avant l'abattage est une méthode critique pour prévenir la présence de résidus. De telles périodes ont été élaborées à ces fins. Cependant, ces périodes de retrait sont peu, sinon aucunement efficaces pour prévenir la résistance. D'autre part, le traitement des animaux dans la nurserie pourrait être important du point de vue de la résistance sans l'être du point de vue des résidus. Les programmes de salubrité des aliments à la ferme doivent être conçus afin d'être réellement utiles.

Les modèles de vérification des programmes sont probablement l'élément qui varie le plus entre les PSAF. D'un côté du spectre, les programmes sont volontaires et ne comprennent aucun mécanisme pour vérifier que les producteurs respectent les normes des programmes. De l'autre côté, les fermes délivrent des certificats à la suite d'une inspection effectuée par un vérificateur indépendant. Les gestionnaires et les concepteurs de programme devraient au moins conserver une liste nationale des participants enregistrés et, selon le programme, connaître le niveau d'homologation de la ferme dans le programme (c'est-à-dire, homologué, reconnu ou certifié).

## **Produits alimentaires et animaux importés**

Les animaux ou les produits d'origine animale importés d'autres pays peuvent contenir des bactéries résistantes aux antimicrobiens. On se préoccupe particulièrement de cette question en raison des différences sur le plan de la disponibilité et de l'homologation des médicaments entre le Canada et ses partenaires commerciaux. Il n'est pas logique de limiter la disponibilité des antimicrobiens aux agriculteurs canadiens si ceux d'autres pays élèvent des animaux en vertu de restrictions moindres et qu'ils exportent leurs produits au Canada. Une solution à ce problème serait de se concentrer sur la validation des animaux élevés conformément au programme des BMP à la ferme fondées sur l'ARPMC. On suivrait ainsi l'exemple de l'industrie d'emballage et de transformation de la nourriture, engager

commerciallement avec les États-Unis, ces derniers exigent des transformateurs d'avoir en place un plan d'ARMPC indépendant du pays source.

## Conclusion

Bien que les PSAF ne visent pas précisément à contrôler la résistance aux antimicrobiens à la ferme, ces programmes promeuvent une utilisation prudente des antimicrobiens, et pour cette raison, il est nettement dans l'intérêt des canadiens de s'en servir. La plupart des groupes de producteurs spécialisés ont élaboré un programme de salubrité à la ferme ou l'élaborent actuellement. Ces programmes comprennent de bonnes méthodes de production qui visent à réduire au minimum la maladie sur les fermes et, par conséquent, le besoin d'utiliser des antimicrobiens. Ces programmes comprennent également une vérification par une tierce partie.

## Recommandations

23. Le secteur des animaux destinés à l'alimentation devrait élaborer des PSAF qui traitent des questions de la résistance aux antimicrobiens, adhèrent aux principes d'utilisation prudente de l'ACMV et soient contrôlés. Les organismes gouvernementaux concernés devraient reconnaître (et idéalement approuver) les programmes qui traitent avec succès de ces questions.
24. Encourager le secteur des animaux destinés à l'alimentation à élaborer des PSAF qui soient contrôlés, à tenir un registre national des fermes participantes et à donner des renseignements précis sur l'utilisation d'antimicrobiens. Utiliser ces renseignements pour aider la surveillance à l'échelle nationale.
25. Encourager des mesures visant à réduire la transmission des infections zoonotiques des animaux aux humains par l'entremise du système de production et de transformation des aliments.

## Références

1. M. E. St. Louis, D. L. Morse, M. E. Potter et coll., «The emergence of Grade A eggs as a major source of *Salmonella enteritidis* infections: new implications for the control of salmonellosis», *JAMA*, vol. 259, 1988, p. 2103-2107.
2. E. D. Ebel, A. T. Hogue et W. D. Schlosser, «Prevalence of *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* in unpasteurized liquid eggs and aged laying hens at slaughter: implications on epidemiology and control of disease», A. M. Saeed, R. K. Gast, M. E. Potter et P. G. Wall, (éd.), *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* in humans and animals epidemiology, pathogenesis, and control, Ames, Iowa State University Press, 199, p. 341-352.
3. B. P. Bell, M. Goldoft, P. M. Griffin et coll., «A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157H7-associated bloody diarrhoea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: the Washington experience», *JAMA*, vol. 272, 1994, p. 1349-1353.
4. X. Bosch, «European concern over BSE transmission», *JAMA*, vol. 285, 2001, p. 397-398.
5. Conseil canadien du porc (CCP), «Angus Reid Poll, 1999», exécuté sur demande d'Ontario Pork, cité dans *Antimicrobial resistance in the Canadian pork industry: nature, stakes, and solutions*, Groupe de travail du Conseil canadien du porc sur la résistance aux antimicrobiens, Conseil canadien du porc, 2000.
6. Food Marketing Institute, *Trends in the United States. Consumer Attitudes & the Supermarket, 1991-1999*, 1999.
7. Canadian Cattlemen's Association ([www.cattle.ca](http://www.cattle.ca)), Canfax Research Services ([www.cattle.ca/canfax/](http://www.cattle.ca/canfax/)).

# Surveillance des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation

## Points essentiels

- **Au Canada, nous ne connaissons pas les quantités des divers antimicrobiens administrés aux animaux et nous ne recueillons pas les données d'utilisation qui nous aideraient à mieux comprendre la résistance et ses conséquences pour la santé humaine**
- **De telles données sont nécessaires pour :**
  - **interpréter les tendances de la résistance aux antimicrobiens**
  - **utiliser les analyses de risques sur le plan de la santé humaine et**
  - **élaborer et évaluer des programmes conçus pour contrôler la résistance aux antimicrobiens**
- **Il sera probablement nécessaire d'adopter une approche intégrée qui associe des données provenant de plusieurs sources et qui devrait comprendre :**
  - **des données sur les ventes annuelles d'antimicrobiens de l'industrie pharmaceutique et sur l'importation**
  - **une surveillance périodique de l'utilisation d'antimicrobiens par les producteurs et les vétérinaires**
  - **des renseignements provenant d'autres points du système de distribution (par exemple , des meuneries, des pharmacies, des points de vente libre et des grossistes)**

Au Canada, les données accessibles au public sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation sont rares. Ce manque de données complique l'obtention d'information quant aux médicaments utilisés chez diverses espèces animales, leur quantité et leur but. Il empêche également de comprendre la relation entre l'utilisation d'antimicrobiens, l'apparition et la propagation de la résistance parmi les animaux, et entre l'homme et les animaux.

Un certain nombre d'organisations, y compris l'Organisation mondiale de la Santé, Santé Canada et le Department of Health and Human Services des États-Unis, ont indiqué que la surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux est un élément essentiel pour contrôler le développement de la résistance aux antimicrobiens des bactéries qui nuisent à la santé humaine et animale (1, 2, 3).

En général, le public devrait disposer de données ainsi que d'une description des méthodes utilisées pour recueillir et rassembler les données. Les systèmes de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens devraient fournir les données crédibles et exactes pour :

1. interpréter les données sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez l'homme, les animaux, les sources alimentaires et environnementales;
2. élaborer et évaluer des programmes conçus pour contrôler la résistance aux antimicrobiens et pour promouvoir un approvisionnement en aliment nutritif et sain (par exemple, la surveillance de la résistance aux antimicrobiens; la formation des producteurs, des vétérinaires et des intervenants; les directives concernant une utilisation prudente et la pratique clinique; l'établissement d'objectifs visant une réduction de l'utilisation; et l'établissement de restrictions concernant la disponibilité des antimicrobiens);
3. assurer des comparaisons sur l'utilisation d'antimicrobiens à différents niveaux de compétence (par exemple, régional, national, international) et entre différents secteurs (par exemple, stimuler la croissance du bétail, promouvoir la médecine vétérinaire et la médecine humaine);
4. les utiliser lors des analyses de risque liés à l'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur de la production des animaux destinés à l'alimentation et de la protection de la santé humaine; et
5. les utiliser afin de définir les pratiques d'utilisation d'antimicrobiens en agriculture qui peuvent conduire au développement de la résistance aux antimicrobiens de façon significative pour la médecine humaine ou vétérinaire.

## **Surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens**

Au Canada, il n'existe dans la plupart des cas, aucun mécanisme de collecte, d'analyse et de déclaration des données sur la consommation des médicaments antimicrobiens des animaux destinés à l'alimentation (à l'exception de la surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens dans les aliments piscicoles effectuée par le Ministry of Agriculture Food and Fisheries de la Colombie-Britannique) (4,5). À cet égard, la situation au Canada diffère peu de celles de la plupart des pays. Par conséquent, le Canada ne possède aucune estimation globale de la consommation d'antimicrobiens dans le secteur de l'industrie de la production animale, bien que certaines données existantes proviennent d'études de recherche thématique (6-8).

Le comité a été informé que Santé Canada (Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire) avait entrepris un certain nombre de projets sur les méthodologies de collecte des données quantitatives, sur la structure du comportement des vétérinaires et des producteurs d'animaux destinés à la consommation et sur l'utilisation d'antimicrobiens, en collaboration avec divers partenaires de recherche, y compris l'Université de Guelph, le Centre for Coastal Health, plusieurs ministères provinciaux de l'agriculture et des groupes de producteurs spécialisés sur le plan des aliments et des animaux (8-13). Ces études fourniront certains renseignements préliminaires sur l'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur des industries de la production animale du Canada et contribueront à l'élaboration d'un système de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

## Pratiques de surveillance dans d'autres pays

Certains des renseignements suivants sont tirés de la consultation de l'OMS sur la surveillance de l'usage des antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation pour la protection de la santé humaine, tenue à Oslo, en Norvège, du 10 au 13 septembre 2001. Un rapport final de la consultation devrait bientôt être publié.

### Suède

La Suède a été le premier pays à développer un système de surveillance de la consommation d'antimicrobiens chez les animaux. En Suède, toutes les utilisations d'antimicrobiens à usage vétérinaire nécessitent une ordonnance. Le *Feedstuffs Act* de 1986 limite l'utilisation d'antimicrobiens au seul usage vétérinaire. Les ordonnances ne peuvent être exécutées que par des pharmacies ou des meuneries, lesquelles sont approvisionnées par deux grossistes en médicaments. Ceux-ci ont fourni des données sur les ventes, qui ont été compilées par l'Institut national vétérinaire suédois depuis 1980. Ces données ne traduisent pas la consommation par espèces. Depuis 1996, il est possible de consulter des renseignements sur les espèces dans une base de données centralisée tenue à jour par la Corporation nationale des pharmacies de la Suède (Apoteket AB), qui comprend des renseignements sur toutes les ordonnances vétérinaires. On utilise ces deux sources pour déterminer l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux. Un système supplémentaire, élaboré en 1999, est utilisé pour enregistrer des données au sujet de toutes les visites de vétérinaires à des animaux destinés à l'alimentation. Bien que ce système ne fournisse aucun renseignement sur l'utilisation d'antimicrobiens, le potentiel est là. Malgré les récents progrès qu'elle a réalisés sur le plan de l'enregistrement de données liées à l'utilisation d'antimicrobiens, la Suède n'a pas clairement défini les rôles et les responsabilités des intervenants au sujet de la mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens (14,15).

La Suède a élaboré le système de classification vétérinaire anatomique thérapeutique chimique (ATCvét), comprenant la classification et la codification des médicaments antimicrobiens. Ce système a facilité considérablement la normalisation de l'enregistrement de l'utilisation de médicaments, lequel est essentiel pour fournir des données crédibles et exactes et pour faciliter les comparaisons des données de

compétences et/ou de pays différents. L'Union Européenne a adopté le système ATCvét et l'OMS étudie la possibilité d'en faire une norme internationale. Le Centre collaborateur de l'OMS pour la méthodologie sur l'établissement des statistiques concernant les produits médicamenteux, situé à Oslo, administre actuellement ce système (14,16).

## **Danemark**

Au Danemark, les vétérinaires ne peuvent prescrire d'antimicrobiens à des fins d'utilisation clinique ou de revente à des producteurs d'animaux destinés à l'alimentation que par l'intermédiaire d'une pharmacie. Le Danemark a élaboré un système de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens similaire à celui de la Suède, mais un nombre plus important de ressources sont utilisées pour réaliser cette tâche. Le système se compose de deux éléments : 1) une collection, depuis 1995, de données des sociétés pharmaceutiques et des importateurs sur les ventes d'antimicrobiens, qui reflètent les ventes aux grossistes de médicaments vétérinaires, et 2) une collection de données sur la prescription d'antimicrobiens par des vétérinaires au moyen du système VETSTAT nouvellement élaboré. De même, le Danemark enregistre des données sur l'utilisation d'antimicrobiens à la ferme, en débutant avec les éleveurs de bovins laitiers. Les données sur l'utilisation d'antimicrobiens sont déclarées chaque année, en même temps que les données d'utilisation humaine et les données sur la résistance aux antimicrobiens sur le plan animal, alimentaire et humain dans le rapport DANMAP. Les données sont présentées par code ATC et voie d'administration, mais, à ce jour, pas par espèces (17,18).

## **Norvège**

En Norvège, l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux nécessite une ordonnance. Ces ordonnances sont remplies par les pharmacies, lesquelles sont approvisionnées par des grossistes en médicaments ou des meuneries autorisées par les organismes de médecine de la Norvège. Les données sur les ventes recueillies par les grossistes en médicaments et les meuneries homologuées représentent l'utilisation totale d'antimicrobiens dans l'agriculture. En juillet 2001, la déclaration des données sur les ventes de ces deux sources a été rendue obligatoire. De plus, depuis 1989, un programme de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens dans l'aquaculture a rassemblé des données des vétérinaires prescrivant des ordonnances et des pharmacies ou des meuneries habilitées à fournir des médicaments. Afin d'augmenter le nombre de données recueillies des grossistes et des meuneries et de les valider, un programme obligera les vétérinaires à enregistrer toutes les ordonnances d'ici 2002 ou 2003. De plus, la Norvège possède des plans pour instituer l'enregistrement de l'utilisation d'antimicrobiens à la ferme. En 2000, le centre de zoonoses de la Norvège, en collaboration avec l'École de science vétérinaire de la Norvège, a lancé NORM-VET. Ce programme de surveillance officiel rapporte annuellement des données sur l'utilisation d'antimicrobiens et des données sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux et l'homme (19,20).

## **Le reste de l'Union Européenne**

En 1997, la Commission européenne a demandé à la FEDESA (Fédération européenne de la santé animale) de fournir des renseignements sur l'utilisation d'antimicrobiens en Europe. Le total du volume des ventes déclarées était de 10 494 TM d'ingrédients actifs. De ce total, 5 400 TM (52 %) étaient destinées à un usage humain, 3 494 TM (33 %) à un usage animal, et 1 599 TM (15 %) aux stimulateurs de croissance. On estime que 90 % des antimicrobiens destinés à un usage animal ont été administrés par le biais des aliments; on en a utilisé 60 % chez les porcs, 20 % chez la volaille et les lapins, 18 % chez les ruminants, 1 % chez les poissons et 1% chez les animaux de compagnie. Dans la catégorie de la santé animale (thérapie, prévention et contrôle), les antimicrobiens étaient constitués à 66 % de tétracycline, à 12 % de macrolide, à 9% de pénicilline et à 12 % d'autres médicaments (21).

On a tenté de comparer les statistiques sur l'utilisation entre les pays de l'Union Européenne d'après la taille des populations animales (antimicrobiens utilisés par tonne de poids vif d'animaux d'abattage). Selon les données sur le recensement et la production d'animaux, on pouvait classer les pays en trois groupes : le groupe affichant l'utilisation la plus élevée regroupait le Royaume-Uni, la Grèce, l'Espagne et les Pays-Bas; celui affichant l'utilisation la plus faible regroupait la Suède, le Danemark et la Finlande et le reste des autres pays était réuni dans un groupe médian. On a attribué ces différences à diverses conditions d'élevage, mais il est probable que la réglementation des antimicrobiens et les politiques de distribution au sein des pays ont également été des facteurs contribuant. De nombreux événements se sont déroulés en Europe pour changer la situation depuis que ces données ont été compilées, y compris le retrait du marché de plusieurs stimulateurs de croissance.

L'Union Européenne a proposé que tous les états membres et la Communauté Européenne élargie surveillent la consommation d'antimicrobiens dans le secteur de la médecine vétérinaire. Plusieurs états membres, notamment le Royaume-Uni, la France et les Pays-Bas, ont lancé des programmes et des projets-pilotes à ces fins (22-24). Un système communautaire de collecte de données sur l'approvisionnement et la consommation d'additifs alimentaires antimicrobiens a été lancé en janvier 2000 (25).

## **Australie**

Tous les antimicrobiens y sont importés sous forme de produits finis ou en vrac. Depuis 1992, les importateurs doivent définir l'utilisation finale prévue (usage humain, aliments pour animaux de ferme et utilisation thérapeutique vétérinaire). Le Therapeutic Goods Administration (TGA) compile des données depuis 1992. Il existe plusieurs questions liées à la qualité des données sur le plan de l'intégralité et de l'exactitude des dossiers d'importation, particulièrement lors de situations où l'importateur n'est pas informé de l'utilisation finale prévue des antimicrobiens importés. Cependant, on considère que ces données constituent une représentation réaliste de la consommation totale. Il n'existe actuellement aucun mécanisme pour séparer la catégorie des aliments pour animaux de ferme en utilisations liées à des

stimulateurs de croissance et à la prophylaxie, ni pour déclarer l'utilisation par espèce. Aucune collecte officielle de données sur l'utilisation finale n'a été entreprise ou prévue (26,27).

## États-Unis

Tout comme au Canada, il n'existe pas de mécanisme de collecte régulière des données quantitatives sur l'utilisation d'antimicrobiens en agriculture. Diverses organisations ont réalisé des estimés. L'estimation la plus souvent citée de l'utilisation totale est présentée dans le rapport de 1989 de l'Institute of Medicine (IOM) (28), lequel estimait qu'approximativement 50 millions de livres d'antimicrobiens étaient produits annuellement aux États-Unis, et qu'environ 50 % était utilisé chez les animaux. Cet estimé date de 10 ans et était fondé sur des extrapolations de source incertaine. Récemment, l'Union of Concerned Scientists (UCS), un organisme sans but lucratif qui traite des questions liées à la consommation, estimait qu'environ 35 millions de livres d'antimicrobiens sont utilisées chaque année aux États-Unis; 4,5 millions de livres (9 %) chez l'homme et 30,6 millions de livres (87 %) chez les animaux. La grande majorité (24,5 millions de livres) de cette estimation était reliée à des fins d'usage non thérapeutique (par exemple, stimulateurs de croissance, prophylaxie) chez trois types d'animaux destinés à l'alimentation : le bovin, le porc et la volaille. Pour estimer l'utilisation dans le secteur humain, l'UCS a cité des données obtenues d'ordonnances pour patients non hospitalisés du National Center for Health Statistics et des données sur des patients hospitalisés du U.S. Hospital Anti-Infective Market Guide. Relativement à ce qui a trait aux estimés de l'utilisation pour les animaux, l'UCS a utilisé une méthode indirecte fondée sur les estimés des populations animales tirés des données sur le recensement agricole, et a tenu compte des avis des experts et des résultats des sondages du ministère de l'Agriculture sur les pratiques de traitement à la ferme et des listes d'antimicrobiens approuvés par la FDA.

La FDA exige de l'industrie pharmaceutique une déclaration des quantités de médicaments commercialisés, en vue de la publication annuelle du Drug Experience Report. Cependant, ce programme de déclaration n'a pas été conçu pour constituer la base d'un système de surveillance d'utilisation d'antimicrobiens. Les rapports sont publiés pour chacun des médicaments, selon la date d'approbation des médicaments, et non pas l'année civile, ce qui rend virtuellement impossible la compilation des données sur l'utilisation. De plus, on ne différencie pas les ventes sur le marché intérieur des ventes à l'exportation, et on ne fournit aucun renseignement sur les espèces animales, les conditions d'utilisation actuelle, la distribution des produits ou la région géographique (30).

Depuis 1999, la FDA et les Centers for Disease, Control and Prevention (CDC) requièrent des données sur les ventes d'antimicrobiens du Animal Health Institute (AHI), un organisme qui représente les fabricants de médicaments vétérinaires aux États-Unis. Une société de recherche de tierce partie recueille les données fournies par l'AHI. Les données sont classées selon trois critères : les kilogrammes (kg) d'ingrédients actifs; l'utilisation de produits thérapeutiques ou préventifs (14,7 millions de livres, ou 83 % du total du sondage de 1999), ou des stimulateurs de croissance (3,1 millions de livres ou 17 % du total); la catégorie des médicaments antimicrobiens (aminoglycoside, fluoroquinolone, ionophore/arsenical, pénicilline,

sulfonamide et tétracycline). L'AHI recueille ce type de données pour ses propres fins depuis 1980 (31). Plusieurs problèmes compliquent l'utilité et la possibilité d'interprétation des données de l'AHI. Ce ne sont pas tous les fabricants d'antimicrobiens pour l'agriculture qui sont membres de l'AHI. De même, les membres de l'AHI ne sont pas tenus de fournir les données actuelles relatives aux ventes et ne fournissent que des estimés dans certains cas. Le mécanisme de calcul des estimés n'est pas présenté. Dans les cas où un produit donné est étiqueté comme stimulateur de croissance et à usage thérapeutique ou préventif, il est classé dans cette dernière catégorie (31-33).

On peut également trouver des données sur l'utilisation d'antimicrobiens dans le National Animal Health Monitoring System (NAHMS) du département de l'Agriculture. Le NAHMS effectue auprès des producteurs d'animaux destinés à l'alimentation, des sondages qui couvrent divers aspects de la santé animale, y compris l'utilisation d'antimicrobiens (34). Ces sondages sont menés chaque année selon un système de rotation. Les données sont principalement qualitatives ou descriptives, mais le mécanisme pourrait être utilisé pour recueillir des données quantitatives. On ne peut utiliser ces données pour élaborer sur l'utilisation totale, mais on pourrait les utiliser afin d'interpréter les ventes d'antimicrobiens.

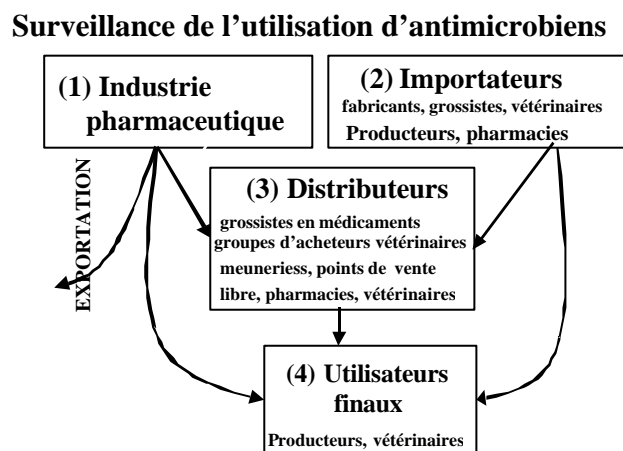
La FDA prévoit élaborer un programme officiel de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens mais sa nature n'est pas arrêtée. Dans la proposition initiale, le programme demandera aux fabricants d'antimicrobiens de fournir annuellement les données relatives aux ventes. Elles seront ensuite inscrites sur des formulaires de déclaration et envoyées à la FDA à des fins d'analyse. Les formulaires de déclaration comprendront les éléments suivants : 1) les dimensions des conteneurs commerciaux et le nombre d'unités commercialisables vendues pendant l'année civile (par mois); 2) les estimés de l'utilisation de médicaments pour chacune des espèces indentifiées ou des animaux ciblés; 3) les estimés de l'utilisation de la posologie; 4) les unités de médicaments actifs vendus au cours de l'année civile (par mois). On étudie la possibilité de classer ces renseignements par région géographique. Les données seront alors déclarées chaque année tout en s'assurant de préserver la confidentialité du fabricant du produit, conformément à la loi applicable en sol américain. (30).

## **Analyse : surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens**

Au Canada, nous ne connaissons pas les quantités des divers antimicrobiens utilisés chez les animaux et nous ne recueillons pas de données sur leur utilisation de façon à mieux comprendre la résistance et ses conséquences pour la santé humaine. Le Comité croit que Santé Canada devrait assumer la responsabilité de recueillir, d'interpréter et de déclarer les données sur la surveillance liées à l'utilisation d'antimicrobiens; cependant, Santé Canada pourrait avoir à travailler en partenariat avec l'ACIA, les provinces et les groupes d'activités économiques. Lors de la collecte de telles données, il est fréquent de prendre connaissance de préoccupations à propos de la confidentialité et des intérêts des propriétaires. Les ententes de confidentialité et les lois devraient être respectées, mais on doit résoudre les obstacles relatifs à la déclaration de ces données. Afin de protéger la confidentialité, les données sur l'utilisation d'antimicrobiens pourraient être cumulées avant d'être déclarées par Santé Canada.

En raison de la complexité du système de distribution canadien des médicaments antimicrobiens (figure 4.1), il sera probablement nécessaire de mettre en place une approche intégrée associant des données provenant de plusieurs sources (figure 10.1). Par exemple, la référence de base en matière de suivi pourrait être fournie par des données sur les ventes d'antimicrobiens (y compris les exportations) de l'industrie pharmaceutique, des données sur les importations, y compris « l'importation à des fins personnelles » et l'importation de produits en vrac. On pourrait élaborer un modèle à partir des renseignements obtenus des utilisateurs finaux et des données de base des fabricants ou des importateurs pour élaborer un estimé de l'utilisation annuelle, rapporté par catégorie de médicaments et par catégorie d'espèces et d'animaux de ferme. On pourrait vérifier les données des utilisateurs finaux en surveillant périodiquement l'utilisation d'antimicrobiens par les producteurs et les vétérinaires. On pourrait y parvenir à l'aide d'un système d'alternance d'unité sentinelle, en utilisant éventuellement les dossiers des programmes d'assurance de la qualité. Des renseignements supplémentaires provenant d'autres points du système de distribution (par exemple, des meuneries, des pharmacies, des points de vente libre et des grossistes) seraient utilisés pour valider le modèle et/ou pour mettre au point une appréciation du modèle.

Figure 10.1. Surveillance des modes d'utilisation des médicaments antimicrobiens



Les renseignements suivants sont essentiels à un système de surveillance fonctionnel, significatif, détaillé et complet de l'utilisation d'antimicrobiens :

- volume produit (kilogrammes d'ingrédient actif);
- volume importé (y compris pour « usage personnel » et les IPA);
- volume exporté;
- données quantitatives sur les modes d'utilisation finale (par espèce, utilisation, médicament, région); et

- données quantitatives recueillies en divers points du système de distribution d'antimicrobiens (par exemple, meuneries, grossistes en médicaments, pharmacies).

Pour favoriser l'élaboration d'un système de surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens, Santé Canada doit améliorer sa connaissance de la réglementation provinciale sur les ventes d'antimicrobiens et déterminer les points du système de distribution où l'on peut recueillir des données significatives et utiles de façon continue et réalisable sur le plan logistique. Santé Canada doit planifier minutieusement comment il entend utiliser, classer et communiquer les données. Il est extrêmement important que Santé Canada élabore des méthodes utiles pour intégrer les données sur l'utilisation d'antimicrobiens et sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens des animaux et des humains.

## Conclusion

On ne connaît pas les quantités des divers antimicrobiens utilisés chez les animaux au Canada, mais il serait important de disposer de cette information à l'avenir. Ces données sont nécessaires pour interpréter des changements sur le plan de la résistance au fil du temps et pour élaborer et évaluer des programmes conçus pour contrôler la résistance aux antimicrobiens. Étant donné la façon dont les antimicrobiens sont distribués et utilisés dans le secteur agricole du Canada, il sera probablement nécessaire de mettre en place une approche intégrée combinant des données de diverses sources. On devrait inclure les données sur les ventes annuelles d'antimicrobiens de l'industrie pharmaceutique, celles du secteur de l'importation, la surveillance périodique de l'utilisation d'antimicrobiens par les producteurs et les vétérinaires, et des renseignements provenant d'autres points du système de distribution (par exemple, meuneries, pharmacies et grossistes).

## Recommandations

26. Concevoir et mettre en œuvre un programme de surveillance nationale de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation qui fournisse des données méthodologiquement valides d'une manière opportune et transparente. Concevoir le programme afin d'appuyer l'analyse des risques liés à la santé humaine et l'élaboration de politiques liées à l'utilisation d'antimicrobiens. Les données devraient être accessibles au public.
27. Fournir, par des moyens appropriés (par ex., site Web, copie imprimée), un rapport annuel sur la surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens.

## Références

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens*, Groupe surveillance et action/lutte contre les épidémies du département des maladies transmissibles, OMS, 2001.
2. Santé Canada et la Société canadienne de maladies infectieuses, «Le contrôle de la résistance aux antimicrobiens. Plan d'action intégré pour la population canadienne», *Relevé des maladies transmissibles au Canada – Supplément*, vol. 23S7, nov. 1997. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/97vol23/vol23s7/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/97vol23/vol23s7/index_f.html) (consulté le 8 mai 2002)
3. Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance, «A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance», *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, 2000.
4. C. Stephen et G. Iwama, «Salmon Aquaculture Review. Vol. 3. Technical Advisory Committee Team Discussion Papers», *Fish Health Discussion Paper, Part C*, BC Environmental Assessment Office, 1997, 135 p + annexes.
5. M. Sheppard, «Antibiotic use in the British Columbia aquaculture industry (1996-1998): Is the comparison with Norway realistic?», *Bulletin of the Aquaculture Association of Canada*, vol. 100-1, 2000, p. 13-16.
6. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, W. D. Black, R. C. Clarke et R. M. Friendship, «Individual and group antimicrobial treatment rates on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada», *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 34, 1998, p. 245-263.
7. A. H. Meek, S. W. Martin, J. B. Stone, I. McMillian, J. B. Britney et D. G. Grieve, «The relationship among current management systems, production, disease and drug usage on Ontario dairy farms», *Revue canadienne de recherche vétérinaire*, vol. 50, 1986, p. 7-14.
8. S. A. McEwen, W. D. Black et A. H. Meek, «Antibiotic residues (bacterial inhibitory substances) in the milk of cows treated under label and extra-label conditions», *Revue vétérinaire canadienne*, vol. 33, 1992, p. 527-534.
9. A. Rajic, D. Deckert, R. Reid-Smith, M. McFall, K. Manninen, C. Dewe et S. McEwen, «Reported antimicrobial use and Salmonella antimicrobial resistance patterns from Alberta Swine: Preliminary findings», *Compte-rendu lors de la réunion annuelle 2002 de l'Association canadienne d'épidémiologie et de médecine préventive vétérinaire*, Guelph, 25-26 mai 2002.
10. C. A. Bair, R. J. Reid-Smith, R. J. Irwin, S. W. Martin et S. A. McEwen, «Antimicrobial use by beef producers in Ontario, Canada», *Compte-rendu lors d'une conférence annuelle sur les agents antimicrobiens en médecine vétérinaire*, Helsinki, 4-8 août 2002.
11. R. J. Reid-Smith, A. Rajic, A. Deckert, C. Dewey, K. Richardson, R. Imgrund et S. A. McEwen, «Antimicrobial use by Canadian swine veterinarians and producers», *Compte-rendu lors d'une conférence annuelle sur les agents antimicrobiens en médecine vétérinaire*, Helsinki, 4-8 août 2002.
12. D. Léger, D. Kelton, K. Lissemore, R. Reid-Smith et S. W. Martin, «Antimicrobial use by dairy veterinarians and freestall producers in Ontario, Canada», *Compte-rendu lors d'une conférence annuelle sur les agents antimicrobiens en médecine vétérinaire*, Helsinki, 4-8 août 2002.
13. R. J. Reid-Smith, C. A. Bair, E. Sifton, R. J. Irwin et S. A. McEwen, «Monitoring antimicrobial use in Canadian food animal agriculture. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, 10-13 sept. 2001.
14. C. Greko et K. Odensvik, «Monitoring of use of antimicrobials for animals in Sweden — methods and analysis of data. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, 10-13 sept 2001.
15. National Veterinary Institute, «Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (SVARM) 2000». Institut national vétérinaire (SVA), Uppsala, Suède, 2001.
16. L. Harr, «The ATCvet classification system. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo (Norvège), 10-13 sept 2001.
17. DANMAP, *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP) 2000*. DANMAP, Copenhagen 2001.
18. F. Bager, H. Stege, E. Jacobsen, V. F. Jensen et L. Larsen, «Monitoring antimicrobial usage in Danish food animals. Présentation et résumé», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo (Norvège), 10-13 sept 2001.
19. NORM/NORM-VET, *NORM/NORM-VET 2000 Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway*, NORM/NORM-VET, Tromsø/Oslo, Norvège, 2001.
20. K. Grave et M. Ronning, «Monitoring the usage of veterinary antimicrobial drugs in food producing animals in Norway: methodological considerations», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, Norvège, 10-13 sept 2001.
21. S. Schwarz et E. Chaslus-Dancla, «Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance», *Veterinary Research*, vol. 32, 2001, p. 201-225.
22. Veterinary Medicines Directorate, «Sales of Antimicrobial Products Used as Veterinary Medicines», *Growth Promoters and Coccidiostats in the UK in 2000, 2002*. <http://www.vmd.gov.uk/> (consulté le 19 juin 2002)

23. J.-P. Orand et P. Sanders, «The French national programme on monitoring resistances and usages in food animals. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, Norvège, 10-13 sept. 2001.
24. C. H. P. Pellican, «Veterinary use of antibiotics in the Netherlands. Presentation et abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, Norvège, 10-13 sept. 2001.
25. P. Makela , «The E.U. strategy against antimicrobial resistance. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*. Oslo (Norvège), 10-13 sept. 2001.
26. Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR), *Report of the Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance*, Commonwealth d'Australie, 1999.
27. T. Dyke, «Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, Norvège, 10-13 sept. 2001.
28. Committee on Human Health Risk Assessment of Using Subtherapeutic Antibiotics in Animal, Division of Health Promotion and Disease Prevention, *Human Health Risks with the Subtherapeutic use of Penicillin or Tetracyclines in Animal Feed*, Institute of Medicine, Washington, D.C.1989, 216 p.
29. M. Mellon, C. Benbrook et K. L. Benbrook, *Hogging It! Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock*, Union of Concerned Scientists, Cambridge, MA, 2001, 109 p.
30. L. Tollefson, «United States' approach to monitoring antimicrobial drug usage in food animals. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*, Oslo, Norvège, 10-13 sept. 2001.
31. R. Carnevale, «Practical considerations in the collection and interpretation of data on animal use of antibiotics, a U.S. perspective. Presentation and abstract», *WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health*. Oslo, Norvège, 10-13 sept. 2001.
32. Animal Health Institute (AHI), *1999 Survey on Antibiotic Use in Animals*, 2001. <http://www.ahi.org> (consulté le 8 mai 2002)
33. R. Carnevale R, *Pharmaceuticals and food safety. Presentation given at 137<sup>th</sup> AVMA Annual Convention*, Salt Lake City, Utah, 22-26 juillet 2000.
34. United States Department of Agriculture, «National Animal Health Monitoring Program, Center for Animal Health Monitoring», *USDA*, 2002. <http://www.aphis.usda.gov/vs/ceah/cahm> (consulté le 8 mai 2002)



# Surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

## Points essentiels

- **Le Canada ne possède pas un programme de surveillance active ou de surveillance passive organisée pour contrôler la présence d'entérobactéries résistantes chez les animaux destinés à l'alimentation**
- **Les données disponibles sur la résistance des bactéries d'origine animale sont extrêmement fragmentées**
- **On a récemment tenté d'élaborer un programme de surveillance systématique à l'échelle fédérale et dans certaines provinces**
- **La surveillance de la résistance d'agents pathogènes des animaux sélectionnés, particulièrement ceux présents dans la chaîne alimentaire de l'homme, est nécessaire pour :**
  - **déterminer les conséquences possibles pour la santé humaine liées à l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation**
  - **réaliser des analyses des risques liés à la santé humaine**
  - **élaborer et évaluer des programmes conçus pour contrôler la résistance aux antimicrobiens**
- **la surveillance devrait être intégrée aux activités en cours dans les secteurs agro-alimentaire et de la santé humaine**

L'évaluation de toutes les conséquences pour la santé humaine de l'utilisation des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation a été entravée par le manque relatif de données fiables sur la résistance aux antimicrobiens. De façon générale et à l'échelle planétaire, les données sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries d'origine animale sont fragmentées et souvent biaisées puisqu'elles proviennent uniquement des laboratoires de diagnostic. Elles traitent

essentiellement d'une gamme limitée et variable de bactéries pathogènes, sont recueillies de façon non systématique et ne sont généralement pas comparables entre laboratoires et pays parce que les méthodes utilisées pour tester la résistance n'ont pas été normalisées. La crise liée à la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la médecine incite les pays riches à modifier cette situation. Certains pays, notamment le Danemark, ont élaboré d'excellentes données de surveillance sur la résistance aux antimicrobiens. Ils ont utilisé ces données pour évaluer le moment où une intervention s'avère nécessaire pour contrôler la pharmacorésistance, et, dans ces cas, pour appuyer le retrait de certains médicaments antimicrobiens du secteur des stimulateurs de croissance et pour surveiller la résistance des bactéries, après sevrage du ou des médicaments.

Il est nécessaire de posséder des données fiables sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries des animaux destinés à l'alimentation afin de pouvoir les utiliser à un certain nombre de fins importantes :

1. pour documenter les changements concernant la résistance des bactéries pathogènes importantes que l'homme peut contracter des animaux par la chaîne alimentaire. Des exemples de bactéries qui occasionnent des affections diarrhéiques aiguës et d'autres maladies à des personnes en santé incluent *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157:H7 et les serovars de *Salmonella enterica*, y compris la *Salmonella* Typhimurium. Des exemples de bactéries qui occasionnent des maladies graves chez les personnes immunodéprimées comprennent *Enterococcus faecium* et d'autres espèces d'*Enterococcus*, y compris l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV);
2. pour documenter les changements concernant la résistance des bactéries commensales (par exemple, *E. coli*) que l'homme peut contracter des animaux par la chaîne alimentaire. Cependant, ces bactéries possèdent également la capacité de transférer des gènes de résistance aux bactéries pathogènes de l'homme;
3. pour documenter l'efficacité des interventions réalisées afin de réduire l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux en démontrant l'importance des changements de la résistance des bactéries commensales et pathogènes importantes;
4. pour fournir une justification, une orientation et une impulsion sur le plan de la recherche des mécanismes et du transfert de la résistance;
5. pour fournir les renseignements nécessaires en vue de mener des évaluations avant et après la mise sur le marché des médicaments vétérinaires; et
6. pour intégrer des données sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries d'origine humaine de façon à évaluer le risque pour les Canadiens d'être exposés à une résistance aux antimicrobiens par la chaîne alimentaire.

## Pratiques actuelles

Le Canada n'a jamais élaboré un programme de surveillance systématique de la résistance aux antimicrobiens des bactéries provenant des animaux destinés à l'alimentation. Des données sur la résistance des bactéries provenant des animaux destinés à l'alimentation, lorsqu'existantes, sont extrêmement fragmentaires et liées à

des agents pathogènes opportunistes. On a récemment tenté d'élaborer un programme de surveillance systématique à l'échelle fédérale et dans certaines provinces.

Les travaux des scientifiques du Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire de Guelph (1, 2), fournissent une exception possible aux éléments ci-dessus, puisqu'ils traitent de l'importance de la relation entre l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et la santé humaine. Le laboratoire mène une surveillance continue des serovars de la salmonelle isolés des animaux, y compris la très virulente *Salmonella* Typhimurium de phage type définitif 104 (DT 104). Des essais sur la résistance de certaines de ces salmonelles sont en cours. Cependant, les salmonelles actuellement reçues proviennent de demandes de diagnostic et de recherche; de plus, les salmonelles ne sont pas systématiquement prélevées et les résultats peuvent être biaisés. Un projet est actuellement en cours pour mettre à profit ce système passif et pour améliorer la représentation géographique de ses demandes de diagnostic. Généralement, les données du Canada sur la résistance aux antimicrobiens des agents pathogènes des animaux traitent uniquement de la résistance dans le contexte de son effet négatif sur le traitement des infections des animaux. Des données similaires obtenues des laboratoires de diagnostic de la santé humaine ont été publiées sporadiquement, mais sans aucune intention de relier de tels résultats à la santé humaine. Tel que cela est décrit dans ce présent rapport, les laboratoires de diagnostic vétérinaire du Canada ne sont pas organisés au niveau national. Par conséquent, il n'existe aucun mécanisme officiel pour normaliser les méthodologies et l'interprétation des essais sur le plan de la sensibilité aux antimicrobiens, ou, sur une base régulière, pour rassembler et publier des données obtenues dans l'ensemble du pays. Puisque les données sur la résistance proviennent de laboratoires de diagnostic dont la priorité est de déterminer les problèmes dans des troupeaux ou des animaux particuliers, cette tendance inhérente pourrait laisser supposer la présence d'un degré de résistance plus élevé à celui réellement existant dans la population bactérienne. Par conséquent, on ne peut pas considérer ces données comme étant représentatives de l'exposition des Canadiens à la résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire. Cependant, la création d'un système de déclaration nationale normalisée pour les laboratoires de diagnostic pourrait fournir un système d'alerte rapide des nouvelles questions liées à la résistance.

Au Canada, les travaux sur la relation entre l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux et son effet sur la résistance des bactéries trouvées dans ces animaux ont été réalisés au début des années 1990 (3-6). Non seulement ces travaux documentent en détail l'utilisation de médicaments antimicrobiens dans des exploitations de naisseur-finiisseur des porcs de l'Ontario, ils documentaient aussi clairement la relation entre l'utilisation des médicaments et la résistance de *Escherichia coli* dans l'intestin, une bactérie facilement isolée et utilisée comme organisme « marqueur » afin d'indiquer la propagation de la résistance. On a réalisé des études de suivi de ces travaux (tableau 11.1), lesquelles montrent une augmentation apparente de la résistance dans les mêmes exploitations.

Tableau 11.1. Changements dans le temps du profil de résistance aux antimicrobiens de *Escherichia coli* de l'intestin isolée des porcs en Ontario (pourcentage de la résistance) (7)

Médicament antimicrobien	1992	1999
Ampicilline	40 %	53 %
Spectinomycine	39 %	53 %
Streptomycine	55 %	50 %
Sulfisoxazole	50 %	55 %
Tétracycline	78 %	92 %

Tout récemment, le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario a lancé un projet-pilote pour documenter les profils de résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées des aliments d'origine animale. Les isolats obtenus d'un laboratoire de diagnostic et des animaux de boucherie en santé ont été examinés selon la méthodologie utilisée par le National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) des États-Unis (8). Le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec a adopté une approche similaire tout en mettant davantage l'accent sur les agents pathogènes possibles chez l'humain. De plus, le Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire a récemment examiné la résistance aux antimicrobiens chez *Campylobacter jejuni* isolé d'échantillons de volaille et d'infections humaines en Ontario (10).

## Pratiques de surveillance dans d'autres pays

La fragmentation des données sur la résistance aux antimicrobiens des agents pathogènes des animaux, y compris ceux qui sont importants sur le plan de la santé humaine, est typique du Canada et des autres pays développés, à l'exception de deux pays. En premier lieu, le Danemark est le pays qui possède les données les plus utiles sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées des animaux. Depuis plusieurs années, le laboratoire vétérinaire du Danemark a mis en place un programme cohérent de surveillance de la résistance aux antimicrobiens des bactéries intestinales normales obtenues des animaux, ainsi que des agents pathogènes d'animaux choisis, dont certains sont importants sur le plan de la santé humaine (11). Ce travail est d'une qualité exceptionnelle et comprend une analyse moléculaire détaillée des gènes qui participent à la résistance des agents pathogènes des animaux (12-14). Son évaluation de la contribution des stimulateurs de croissance antimicrobiens sur le plan de la résistance des agents pathogènes importants chez l'humain présente un intérêt particulier. Les Danois ont trouvé que l'administration du stimulateur de croissance antimicrobien l'avoparcine aux poulets, aux porcs et aux veaux, conduit à généraliser la résistance à la vancomycine à *Enterococcus* isolé des fèces de ces animaux. Les résultats ont conduit au retrait de l'avoparcine comme stimulateur de croissance des animaux au Danemark et, par la suite, dans l'ensemble des États-Unis. Le même laboratoire a également documenté la relation entre l'utilisation de la virginiamycine comme stimulateur de croissance et la résistance des entérocoques aux antimicrobiens à base de streptogramine, y

compris la quinupristine-dalfopristine. Ce dernier médicament a été récemment introduit dans le secteur de la médecine humaine, en particulier pour traiter l'ERV.

Aux États-Unis, on a également utilisé ces données pour appuyer le retrait, à la fin de 1999, de la virginiamycine comme stimulateur de croissance (ainsi que d'autres antimicrobiens : la bacitracine, la spiramycine et la tylosine). De même, on a utilisé ces données pour documenter la diminution de la résistance à la vancomycine des entérocoques fécaux des poulets et des porcs, après le retrait de l'avoparcine comme stimulateur de croissance (15). En résumé, la disponibilité de données de très haute qualité provenant du Danemark, fondées sur la surveillance de la résistance, combinées à une étude détaillée ultérieure de secteurs particuliers une fois certains problèmes apparents identifiés, illustre la valeur d'une surveillance de la résistance bien conçue comme support des décisions politiques importantes relatives à l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

En second lieu, les États-Unis ont créé en 1996 le NARMS dans un effort de collaboration avec le Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration (CVM, FDA), le département de l'Agriculture des États-Unis (USDA) et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Le programme NARMS surveille les changements des sensibilités des bactéries entériques d'origine humaine ou animale à 17 médicaments antimicrobiens. Les isolats bactériens sont prélevés de spécimens cliniques d'origine humaine et animale, d'animaux d'élevage en santé et de carcasses d'animaux destinés à l'alimentation. Les objectifs de ce système sont de disposer des données descriptives concernant les tendances temporelles et l'ampleur de la sensibilité aux antimicrobiens de la salmonelle et d'autres organismes entériques des populations humaines et animales; de faciliter l'identification de la résistance chez les humains et les animaux lors de son apparition; de fournir des renseignements opportuns aux vétérinaires et aux médecins. Ces activités visent à prolonger la durée de vie des médicaments approuvés en favorisant une utilisation prudente et judicieuse des médicaments antimicrobiens et de cibler des secteurs pour des examens plus détaillés (16). Le programme NARMS est divisé en deux parties quasiment identiques : un secteur animal et un secteur humain. Les isolats d'origine humaine sont soumis par 17 services de santé de l'état à l'échelle locale et à des fins de contrôle dirigé par le National Center for Infectious Disease (NCID), CDC, à Atlanta en Géorgie. Le contrôle de la sensibilité des isolats entériques d'origine animale est mené par le Agricultural Research Service's (ARS) de l'USDA dans le Russell Research Center à Athens en Géorgie. Les isolats d'origine animale et humaine actuellement surveillés par le NARMS sont la *Salmonella* non typhoïdique, *Campylobacter*, *E. coli* et Enterococci. Le CDC/NCID et USDA/ARS présentent chaque année les résultats du NARMS dans des rapports sommaires complets. Les données répertoriées de ce système de surveillance bien conçu, ainsi que d'autres données, ont été utilisées pour documenter l'augmentation appréciable de la résistance à la fluoroquinolone de *Campylobacter jejuni* isolé des poulets à griller, une bactérie qui provoque la diarrhée et d'autres maladies chez l'homme. On a attribué cette résistance à l'utilisation d'enrofloxacin et de sarafloxacin dans le contrôle d'infections septicémiques causées par *Escherichia coli* des poulets depuis au moins les cinq dernières années. [Ce médicament a été approuvé pour être utilisé comme trempage pour œufs au Canada en 1988, mais a été volontairement retiré en 1997 par le fabricant]. Ces données ont été utilisées dans l'étude « Risk assessment

on the human health impact of fluoroquinolone resistant *Campylobacter* associated with the consumption of chicken » menée par le CVM de la FDA des États-Unis en octobre 2000 (17), laquelle a conduit à proposer le retrait de l'approbation de l'utilisation des fluoroquinolones dans le secteur de la volaille aux États-Unis. Il s'agit donc d'un autre exemple de la valeur de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans l'appui aux modifications aux politiques fondées sur des données scientifiques.

Aux États-Unis, le document conceptuel proposé pour servir à des fins d'évaluation ou de nouvelle évaluation de l'approbation de l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation comprend l'élaboration des « seuils » de résistance des microorganismes cibles sélectionnés. Si la résistance excède une certaine valeur de seuil préétablie, les étapes seraient alors mises en œuvre pour réduire une telle résistance, par exemple grâce à une utilisation réduite du médicament (18). Si la proposition du document conceptuel est acceptée, un système fiable de surveillance de la résistance, comme le NARMS, serait alors essentiel pour déterminer l'atteinte de tels seuils.

## **Analyse : surveillance de la résistance**

Le Canada ne possède pas de programme de surveillance active ou de surveillance passive organisée pour contrôler la présence de la résistance chez les bactéries entériques des animaux destinés à l'alimentation. Par conséquent, le Canada n'a aucun moyen de déterminer les problèmes éventuels, ou les conséquences de certaines modifications sur les politiques d'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. En l'absence de données sur la surveillance à l'échelle nationale, les modifications des politiques peuvent toujours être établies, mais plutôt à partir de données obtenues d'autres pays et avec une confiance moindre quant à l'applicabilité des renseignements relatifs aux conditions du Canada.

D'autres pays ont démontré l'utilité de la surveillance de la résistance de certains agents pathogènes des animaux, en particulier, ceux présents dans la chaîne alimentaire de l'homme, pour évaluer le moment où des interventions sont nécessaires et, dans ces cas, pour appuyer ou proposer le retrait d'un certain nombre de médicaments antimicrobiens utilisés chez des animaux destinés à l'alimentation. Les bactéries isolées des animaux en santé sont davantage représentatives de la population qui entre dans la chaîne alimentaire que celles isolées des animaux traités. Les bactéries sélectionnées à des fins de surveillance sont les pathogènes d'origine alimentaire (*Campylobacter*, *Salmonella*), les pathogènes commensaux Gram négatif et entériques (*Escherichia coli*) et les bactéries commensales Gram positif (*Enterococcus*). Les deux dernières bactéries sont considérées comme étant des exemples « génériques » de bactéries robustes Gram négatif et Gram positif colonisatrices de l'intestin, lesquelles peuvent atteindre la population humaine par l'entremise de la chaîne alimentaire et par d'autres moyens. En raison de leur capacité à coloniser l'intestin humain, ces organismes pourraient constituer une source de gènes de résistance des agents pathogènes chez l'humain, ainsi que de possibles agents d'infection opportuniste.

Les méthodes utilisées dans le cadre du programme de surveillance doivent être conformes aux normes internationales. Par exemple, elles devraient être compatibles, sinon identiques, à celles utilisées par le NARMS. La validité d'un programme de collecte active des bactéries d'origine animale, suivie de tests de la résistance aux antimicrobiens est supérieure à celle d'un système passif visant à déterminer la gamme étendue de résistance des animaux cliniquement normaux et des aliments d'origine animale. La collecte passive des données sur la résistance, fondée sur des documents de laboratoire de diagnostic, bien qu'utile pour définir des problèmes cliniquement importants, fournit généralement des renseignements moins représentatifs de la majorité des animaux et des fermes qu'un programme de surveillance active. L'élaboration de l'infrastructure d'un système de surveillance active permettrait d'ajouter de nouvelles bactéries de façon occasionnelle et selon le besoin, et de pouvoir également affiner le système au fil du temps.

Les objectifs d'un programme actif de surveillance à l'échelle nationale sur la résistance aux antimicrobiens dans les pathogènes d'origine alimentaire et dans les bactéries « indicatrices » devraient être les suivants :

1. déterminer les conséquences possibles pour la santé publique de l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation;
2. déclencher des changements aux politiques nationales en matière d'utilisation des médicaments antimicrobiens et surveiller l'effet de tels changements;
3. définir le besoin d'effectuer des études ciblées sur des problèmes déterminés;
4. faire partie d'un système mondial intégré qui traite des conséquences pour la santé humaine de l'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux;
5. fournir des données liées au développement de nouveaux produits antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et à la surveillance continue de la résistance aux nouveaux produits approuvés à des fins d'utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation; et
6. identifier de possibles utilisations illégales de médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

Un système national de surveillance active pourrait avoir l'avantage d'être utilisé pour appuyer les changements aux politiques au fil des années; d'autres pays ont prouvé la capacité de ce système. Si on adoptait une approche similaire à celle du document conceptuel des États-Unis, un système de surveillance active serait absolument nécessaire. Le coût représente l'inconvénient d'un système de surveillance active. La main-d'œuvre et les ressources de laboratoire nécessaires à un programme à long terme coûtent cher.

Si un tel système était élaboré, il devrait être intégré à des activités en cours dans les secteurs de la santé humaine et de l'agroalimentaire. Plusieurs directions de la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique de Santé Canada exercent des activités liées à la résistance aux antimicrobiens. Le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI) accueille des personnes qui travaillent à la surveillance des maladies entériques humaines, des maladies transmissibles sexuellement, des infections respiratoires, à diffusion hématogène et nosocomiales. Le Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire

(LLZA) de Guelph a le mandat de réaliser des activités de recherche, de surveillance et d'évaluation des risques liés à la relation entre les humains et les animaux. Le Centre scientifique canadien de la santé humaine et animale de Winnipeg assure des services de recherche et de diagnostic spécialisés et des services de surveillance des maladies en laboratoire. Un programme intégré de surveillance nécessiterait que ces directions travaillent en partenariat avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et des organismes provinciaux d'inspection des aliments. L'ACIA relève du ministre d'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC) et assume la responsabilité fédérale des activités d'inspection et de conformité sur le plan de la salubrité des aliments et des programmes nationaux de santé animale et de protection des végétaux. Leurs homologues provinciaux assument la responsabilité de programmes similaires à l'échelle provinciale.

Le Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire participe actuellement à un petit nombre de projets-pilotes. Par exemple, tous les exploitants d'abattoirs et les usines de transformation de la viande du Canada qui exportent ou approvisionnent des sociétés qui exportent des produits à destination des États-Unis, doivent se conformer aux exigences du département de l'Agriculture des États-Unis en ce qui concerne les programmes d'ARMPC. Cela nécessite de recueillir systématiquement des échantillons de culture de la *Salmonella* et de *E. coli*. Ces essais sont réalisés par une société privée et les résultats font l'objet d'une propriété exclusive. Le Conseil des viandes du Canada et le Conseil canadien des transformateurs d'œufs et de volailles travaillent en collaboration avec le LLZA sur une base volontaire pour envoyer des isolats de *Salmonella* à ce dernier à des fins de contrôle de la résistance. L'expérience acquise dans le cadre de ce programme et d'autres programmes pilotes pourra aider à l'élaboration d'un système de surveillance à l'échelle nationale de la résistance aux antimicrobiens des bactéries d'origine animale.

Le LLZA a récemment acquis l'infrastructure de laboratoire pour mener des tests à grande échelle sur la résistance aux antimicrobiens. Le système NARMS utilise cette technologie. La Direction des médicaments vétérinaires appuie l'achat de ce matériel et le soutien technique connexe. Cela assurera une harmonisation des résultats du Canada et du NARMS.

Le LLZA a mis au point un plan d'échantillonnage général et épidémiologique pour la mise en place d'un système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens à l'échelle nationale chez les animaux destinés à l'alimentation et pour des produits de consommation. Les travaux ont été dirigés par le Comité directeur national de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens des bactéries entériques, lequel est composé de représentants de Santé Canada, de l'ACIA, de l'Alberta, du Québec et de l'Ontario. Santé Canada et l'ACIA négocient actuellement pour mener la partie de ce plan relative aux abattoirs à un niveau national en 2002. Des discussions sont également en cours entre le LLZA et plusieurs provinces pour mener la partie de ce plan sur la vente au détail au cours de l'année financière. Les ressources fournies par la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada ont contribué à accélérer la réalisation de ce projet. Ces projets-pilotes fourniront une information vitale sur la logistique et les ressources, tout en favorisant l'amélioration du plan d'échantillonnage.

## Conclusion

Au Canada, la détermination de l'ampleur du problème de la résistance est entravée par l'absence d'un système représentatif et continu de surveillance de la résistance active ou passive. Les données disponibles sur la résistance des bactéries des animaux destinés à l'alimentation sont extrêmement fragmentaires et ne proviennent que de peu de régions et d'études ciblées. On a récemment tenté d'élaborer un programme de surveillance systématique à l'échelle fédérale et dans certaines provinces. La surveillance de la résistance d'agents pathogènes des animaux sélectionnés, particulièrement ceux présents dans la chaîne alimentaire de l'homme, est nécessaire pour déterminer l'impact possible sur la santé humaine des médicaments antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation, pour réaliser des analyses des risques sur le plan de la santé humaine et pour élaborer et évaluer des programmes conçus pour contrôler la résistance aux antimicrobiens. On devrait intégrer la surveillance des animaux et des aliments à des activités en cours dans les secteurs agroalimentaire et de la santé humaine.

### Recommandations

28. En consultation avec les provinces, d'autres organismes fédéraux et des groupes du secteur, concevoir et mettre en œuvre un système de surveillance national et continu de la résistance aux antimicrobiens provenant de l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation. La surveillance devrait inclure les bactéries indicatrices et pathogènes isolées des animaux, des aliments et des produits d'animaux importés.
29. Recueillir, interpréter et publier les données sur la surveillance de la résistance, idéalement en partenariat avec d'autres groupes. Communiquer avec le secteur des animaux destinés à l'alimentation et l'industrie pharmaceutique et leur fournir un soutien à un projet-pilote ou des études spéciales.
30. Concevoir un programme pour appuyer une analyse des risques pour la santé humaine et l'élaboration de politiques concernant l'utilisation d'antimicrobiens.
31. Il faudrait que les bactéries choisies pour une surveillance active et les méthodes de laboratoire utilisées dans le programme de surveillance soient comparables à celles du NARMS, de façon à ce que le Canada puisse participer à un système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans les bactéries originaires des animaux destinés à l'alimentation.
32. Intégrer le système de surveillance à la surveillance nationale de la résistance aux antimicrobiens des bactéries pathogènes entériques des humaine, effectuée par Santé Canada.

## Références

1. C. Poppe, J. J. Kollar, W. H. B. Demczuk et J. E. Harris, «Drug resistance and biochemical characteristics of *Salmonella* from turkeys» *Revue canadienne de recherche vétérinaire*, vol. 59, 1995, p. 241-248.
2. C. Poppe, K. A. McFadden et W. H. Demczuk, «Drug resistance, plasmids, biotypes, and susceptibility to bacteriophages of *Salmonella* isolated from poultry in Canada», *Int J Fd Microbiol*, vol. 30, 1996, p. 325-344.
3. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, R. A. Friendship, R. C. Clarke et W. D. Black (1998a), «Antimicrobial drug use and related management practices among Ontario swine producers», *Revue vétérinaire canadienne*, vol. 39, 1998, p. 87-96.
4. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, R. C. Clarke, W. D. Black et R. M. Friendship (1998b), «Associations among antimicrobial drug treatments and antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* of swine on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada», *Prev Vet Med*, vol. 34, 1998, p. 283-305.
5. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, W. D. Black, R. M. Friendship et R. C. Clarke (1998c), «Prevalences of resistance to seven antimicrobials among fecal *Escherichia coli* of swine on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada» *Prev Vet Med*, vol. 34, 1998, p. 265-282.
6. R. H. Dunlop, S. A. McEwen, A. H. Meek, R. C. Clarke, W. D. Black et R. M. Friendship (1998d), «Individual and group antimicrobial usage rates on 34 farrow-to-finish swine farms in Ontario, Canada», *Prev Vet Med*, vol. 34, 1998, p. 247-264.
7. M. Popa, C. Poppe, P. Pentney et S. McEwen, «Temporal changes in the antimicrobial resistance patterns of *E. coli* isolated from pigs in Ontario», Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne, Toronto, 2000.
8. B. McEwen, N. Smart, C. Poppe, M. Neale, M. Archambault, A. Valdivieso, D. Alves, B. McNab, A. Rehmtulla, et S. McEwen, «Antimicrobial resistance among bacterial isolates from food producing animals in Ontario», Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne, Toronto, 2000.
9. M. Nadeau, H. Bergeron, G. Cote, G. Arsenault et R. Higgins, «Program to monitor antimicrobial resistance in bacteria isolated from animals and food in Quebec», Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne, Toronto.
10. A. Valdivieso-Garcia, B. Ciebin, C. Poppe, R. Irwin, M. Ganton et E. Riche, «Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from human and poultry samples in Ontario», Congrès sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne, Toronto, 2001.
11. F. Bager, F. M. Aarestrup, N. E. Jensen, M. Madsen, A. Meyling et H. C. Wegener (1999a), «Design of a system for monitoring antimicrobial resistance in pathogenic, zoonotic and indicator bacteria from food animals», *Acta vet scand*, vol. 92 (supplément), 1999, p. 77-86.
12. F. M. Aarestrup (2000a), «Occurrence, selection and spread of resistance to antimicrobial agents used for growth promotion in food animals in Denmark», *APMIS*, vol. 101 (supplément), 2000, p. 1-48
13. F. M. Aarestrup (2000b), «Characterization of glycopeptide resistant *Enterococcus faecium* (GRE) from broilers and pigs in Denmark: genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with co-selection by resistance to macrolides», *J Clin Microbiol*, vol. 38, 2000, p. 2774-2777.
14. L. B. Jensen, A. M. Hammerum et F. M. Aarestrup, «Linkage of vat(E) and erm(B) in streptogramin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from Europe», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 44, 2000, p. 22310-2232.
15. F. Bager, F. M. Aarestrup, M. Madsen et H. C. Wegener (1999b), «Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin», *Microb Drug Resist*, vol. 5, 1999, p. 53-56.
16. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA CVM), *National Antimicrobial Resistant Monitoring System (NARMS)*, oct. 2001. [http://www.fda.gov/cvm/index/narms/narms\\_p\\_g.html](http://www.fda.gov/cvm/index/narms/narms_p_g.html) (consulté le 8 mai 2002)
17. Food and Drug Administration (FDA), *Risk assessment on the human health impact of fluoroquinolone resistant *Campylobacter* associated with the consumption of chicken*, déc. 1999. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 8 mai 2002)
18. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine, *An approach for establishing thresholds in association with the use of antimicrobial drugs in food-producing animals*, 2000. <http://www.fda.gov/cvm/default.htm> (consulté le 8 mai 2002)

# Solutions de rechange aux médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et besoins en recherche et en formation

## Points essentiels

- Les producteurs et les vétérinaires possèdent déjà diverses méthodes de production sans antimicrobiens pour contrôler les maladies infectieuses :
  - la biosécurité (pratiques et procédures à la ferme pour limiter l'introduction et la propagation de maladies)
  - la quarantaine
  - la vaccination
  - la sélection d'animaux (par exemple, de troupeaux exempts de maladie)
  - la gestion d'élevage par renouvellement intégral
  - les épreuves de laboratoire
  - la salubrité des locaux et des restrictions pour l'entrer sur une ferme
- Pour réduire la dépendance à l'égard des antimicrobiens, des activités de recherche sont nécessaires afin d'élaborer de nouvelles méthodes et pour améliorer celles qui existent (par exemple, les vaccins, la résistance génétique à la maladie, la conduite sanitaire)
- Il existe certaines méthodes de rechange et visant à stimuler la croissance et à améliorer l'indice de consommation, des activités sont en cours pour en définir de nouvelles (par exemple, les probiotiques, les additifs alimentaires)

- **Il est nécessaire d'établir des priorités sur le plan de la recherche sur la résistance à l'échelle nationale, l'amélioration de la coordination de la recherche ainsi que le transfert de la technologie**
- **L'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) et le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) participent à la promotion des pratiques d'utilisation prudente et à une coordination nationale des activités de contrôle de la résistance**
- **Il est nécessaire d'améliorer la formation des vétérinaires, des producteurs et du public sur la question de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la santé publique.**

Les demandes pour réduire l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation créent des mesures incitatives pour chercher d'autres solutions et atteindre des objectifs similaires, c'est-à-dire, pour prévenir ou contrôler une maladie infectieuse, stimuler la croissance et améliorer l'indice de consommation. Par conséquent, des efforts importants sur le plan de la formation et de la recherche sont nécessaires pour assurer la mise en œuvre efficace de plusieurs recommandations présentées dans les chapitres précédents. L'objectif de ce chapitre consiste à examiner et à formuler des recommandations sur des solutions de rechange aux antimicrobiens ainsi qu'à souligner les besoins sur le plan de la recherche et de la formation.

## **Solutions de rechange aux antimicrobiens**

On peut utiliser une myriade d'approches possibles pour promouvoir la santé et la productivité des animaux destinés à l'alimentation sans utiliser de médicaments antimicrobiens. En général, on utilise des pratiques de gestion afin de réduire la probabilité et l'impact des maladies infectieuses (biosécurité), des probiotiques, enzymes, oligosaccharides, minéraux, des produits herbaux, également des produits acidifiants, vaccins, nouveaux peptides, nouveaux anticorps, potentialisateurs immunitaires et de l'élevage sélectif. Les producteurs canadiens adoptent rapidement des pratiques respectueuses de la santé humaine et de l'environnement en plus d'être plus rentables et profitables. Il est à noter que les produits de rechange peuvent également être soumis à une évaluation en matière de salubrité en raison des risques pour la santé humaine ou animale.

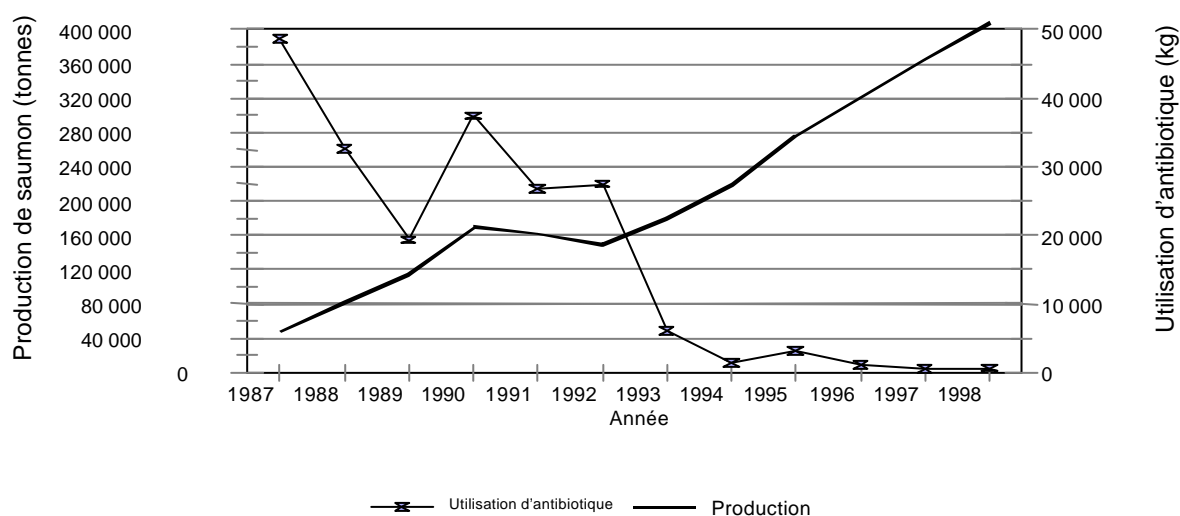
Dans le secteur de la production d'animaux destinés à l'alimentation, la biosécurité est un terme utilisé pour décrire des mesures de contrôle d'une maladie infectieuse. Cela comprend des mesures visant à empêcher l'introduction de nouvelles maladies et à prévenir la propagation de la maladie sur les fermes. Des programmes stricts de contrôle de la maladie, comme le dépistage de maladies dans les couvoirs et les ateliers d'insémination artificielle, peuvent réduire ou prévenir la transmission verticale d'agents pathogènes. On porte également une attention particulière à l'introduction de nouveaux animaux sur les fermes et à la réduction du nombre de sources d'animaux de remplacement. La quarantaine ou les essais de dépistage en laboratoire peuvent permettre de détecter certaines maladies. On peut utiliser diverses mesures pour limiter le contact avec des sujets porteurs des fermes voisines ou avec la faune et les rongeurs. Certaines fermes (en particulier celles du secteur de la volaille et du porc) utilisent la gestion « d'élevage par renouvellement intégral ». Cela permet de nettoyer et de désinfecter des installations entre les groupes d'animaux et de réduire le risque lié à l'introduction et au maintien d'agents pathogènes dans les troupeaux, perçu comme une

gestion « en continu ». La biosécurité est largement utilisée dans les industries du porc et de la volaille, et de plus en plus dans l'industrie laitière, mais son utilisation est moindre dans le secteur de l'élevage bovin, où les déplacements d'animaux entre les fermes (par exemple, des ranchs vers les parcs d'engraissement) et le mélange de sources multiples sont plus fréquents. On peut réduire la propagation de maladies endémiques sur les fermes (par exemple, la mammite des vaches laitières) en améliorant l'assainissement (lavage des pis et administration de bains de trayons avec des assainisseurs) ou en séparant les animaux à risque élevé (par exemple, en utilisant des cabanes extérieures pour les veaux de race laitière). La plupart des animaux destinés à l'alimentation peuvent contracter une maladie respiratoire, particulièrement lorsqu'ils sont confinés. La question de l'entretien de la qualité de l'air est donc importante.

On peut contrôler ou prévenir au moins partiellement certaines maladies à l'aide de la vaccination (par exemple, diarrhée à *E. coli*, maladies respiratoires de type viral et bactérien des porcs et du bétail). Le contrôle des maladies virales peut aider à réduire le besoin d'un traitement antimicrobien des infections bactériennes secondaires. L'exemple le plus frappant lié à l'utilisation de vaccins pour réduire le besoin de traitement antimicrobien concerne l'industrie de la pisciculture du saumon de la Norvège. Après avoir utilisé des vaccins pour contrôler le *Vibrio salmonicida* et l'*Aeromonas salmonicida* du saumon, les pisciculteurs ont réduit de manière importante l'utilisation d'antimicrobiens (1) (figure 12.1).

Certains oxydes et sels minéraux (par exemple, l'oxyde de zinc et le sulfate de cuivre) ont une activité antibactérienne et exercent également des effets de stimulation de croissance lorsqu'ils sont administrés à doses pharmacologiques. Ces produits ont été utilisés à grande échelle, mais ont été critiqués en raison de leur accumulation possible dans l'environnement. Au Canada, cette pratique est limitée en raison de contraintes réglementaires concernant la quantité de minéraux autorisés dans les aliments.

Figure 12.1. L'effet des vaccins multivalents d'*Aeromonas salmonicida* ou vibrio sur l'utilisation d'antimicrobiens dans l'industrie de la pisciculture du saumon de la Norvège (source : direction des pêches de la Norvège)



On a étudié les probiotiques, ou cultures bactériennes d'organismes utiles, comme additifs alimentaires. Dans certaines circonstances, de tels additifs peuvent être efficaces bien que leur utilisation dans les aliments granulés soit problématique puisque les températures généralement atteintes pendant le traitement sont suffisamment élevées pour détruire des organismes vivants. La nature exacte des organismes utilisés est également importante. Des dérivés non biologiques d'organismes cellulaires, comme des composants de paroi cellulaire de la levure, ont également été utilisés comme additifs nutritionnels. Par exemple, l'oligosaccharide mannane (MOS) est obtenu des parois cellulaires de la levure et fournit des sites leurres aux agents pathogènes Gram positif, empêchant ainsi la fixation à des entérocytes et une colonisation subséquente. Des études ont montré que l'efficacité du MOS est égale à celle des bambermycines et des virginiamycines pour stimuler la croissance des dindons (2).

On a utilisé des enzymes pour améliorer l'efficacité digestive des animaux afin de favoriser ainsi leur croissance. On a également rapporté des altérations de la flore microbienne du tractus gastro-intestinal. Une récente étude (3) fournit plus de détails quant à l'utilisation d'enzymes et leurs effets sur l'efficacité de la production animale.

On a étudié les effets des acides organiques, des huiles essentielles et des extraits d'herbes afin de déterminer leur comportement comme stimulateur de croissance ou de protection antibactérienne. Certains de ces composés peuvent s'avérer efficaces comme stimulateurs de croissance (4, 5). On pense que puisque ces produits sont des extraits naturels, ils sont sans danger ou sans effet nocif. Cela reste à prouver puisque plusieurs agents pharmaceutiques puissants utilisés de nos jours ont préalablement été isolés d'extraits naturels de plante. Sans tenir compte de la nature ou de la source des succédanés, tous les ingrédients utilisés dans les aliments pour le bétail doivent être approuvés par la Section des aliments du bétail de l'ACIA avant leur utilisation.

## **Besoins en recherche et en formation**

Dans le secteur de la formation, certains gouvernements, vétérinaires et associations de producteurs ont assumé des rôles de chef de file afin d'accroître les démarches visant à évaluer l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux. On présente dans le tableau 12.1 des exemples d'activités de formation aux niveaux national et provincial abordant cette question.

Tableau 12.1. Exemples d'activités nationales et provinciales de différentes organisations pour traiter des besoins en recherche et en formation liés à la résistance aux antimicrobiens

Organisation	Date	Activité
Comité d'experts en nutrition animale du Conseil de recherches agro-alimentaires du Canada	2001	Atelier : les produits et les pratiques de remplacement des antibiotiques utilisés comme stimulateurs de croissance.
Conseil canadien du porc	2000	Priorités de recherche : (6) « Gestion ou agriculture pour réduire à néant l'antibiothérapie dans le futur » (7,8); « solutions de rechange aux antimicrobiens »; participation au réseau de recherche des bactéries pathogènes.
Poultry Industry Council	2001	« Besoin d'une stratégie de recherche à l'échelle nationale sur la résistance aux antimicrobiens (RAM)...initiative de financement à l'échelle nationale pour la recherche sur la RMA ».
Conseil de recherche sur les bovins de boucherie, Canadian Cattlemen's Association	2000	Stratégies et priorités « antibiotiques et résistance aux antimicrobiens ».
Association canadienne des médecins vétérinaires	2000	Trois brochures : « Résistance aux antimicrobiens : la perspective canadienne. Information pour le vétérinaire »; « Directives pour une utilisation prudente des médicaments antimicrobiens chez les animaux »; et « Superbactéries et médicaments vétérinaires ».
	2002 à ce jour	Approbation des directives relatives à une utilisation prudente par les vétérinaires pour différentes espèces spécifiques.
Banff Pork Seminar (Alberta Pork; Alberta Agriculture, Food and Rural Development; University of Alberta)	2000	« Médicaments antimicrobiens : médicaments miracles ou aliments pour porcs »; « Produire des porcs sans antibiotiques utilisés comme stimulateurs de croissance ».
Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario	1999	Conférence importante : le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne (Toronto).
Association de nutrition animale du Canada	1998–2000	Sujets de la conférence sur la nutrition et sur les solutions de rechange à une production sans antimicrobien.
Alberta Cattle Commission	1999 à ce jour	Canada Alberta Beef Industry Development Fund : étude de la résistance aux antimicrobiens des bovins de boucherie et impact sur la santé humaine.

Bien que l'on puisse considérer de telles activités comme exploratoires, elles illustrent l'incidence de la critique relative à l'utilisation de médicaments antimicrobiens dans le secteur de l'agriculture. De même, elles illustrent l'ouverture de ces groupes aux changements ou à la promotion du changement. Le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario a élaboré et évalué un cours innovateur destiné aux producteurs de porc (6) sur les médicaments à administrer aux porcs. Les participants qui ont terminé avec succès le cours et réussi l'examen ont reçu une attestation. Cette attestation pourrait être utilisée et l'Ontario prévoit l'utiliser comme exigence de base à l'avenir pour ceux qui désirent acheter des antimicrobiens en vente libre. D'autres associations d'éleveurs d'animaux de ferme sont intéressées à suivre, ou élaborent, des cours similaires pour leurs produits.

Santé Canada fournit un appui financier au Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) dont le mandat consiste à faciliter la mise en œuvre d'un « Plan d'action intégré pour la population canadienne sur le contrôle de la résistance aux antimicrobiens ». Le plan favorise des stratégies de contrôle dans tous les secteurs, y compris l'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur de la production agricole (7). Il s'agit d'un groupe multidisciplinaire important qui rassemble et coordonne des activités nationales pour traiter de la question de la résistance aux antimicrobiens. Le CCRA a avancé des fonds pour réaliser des initiatives comme celle de l'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) visant à instruire ses membres au sujet de l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens. L'ACMV a défini la résistance aux antimicrobiens comme priorité nationale en 1999 et a mis en place un Comité sur la résistance aux antimicrobiens pour promouvoir, entre autres, des directives sur une utilisation prudente.

Le Conseil de recherches agro-alimentaires du Canada (CRAC) est responsable de coordonner la recherche du secteur agro-alimentaire financé par l'État dans l'ensemble du Canada. Le CRAC a établi un consensus sur les priorités de recherche et contrôle un système de coordination pour la recherche agro-alimentaire et le transfert de technologie au Canada. Le système du comité du CRAC comprend des participants de l'industrie, des universités et des gouvernements; les comités déterminent les questions et les opportunités à aborder dans le cadre des activités de recherche. Une des activités du CRAC consiste à tenir à jour une base de données nationale sur les efforts de recherche du secteur agro-alimentaire. Le Conseil ne fournit aucun financement pour promouvoir activement la recherche ou la formation.

## **Pratiques actuelles et proposées d'autres pays**

Les Principes universels préconisés par l'Organisation mondiale de la Santé pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation humaine soulignent l'importance d'un enseignement universitaire de premier cycle, d'études supérieures et de formation continue du secteur vétérinaire dans le domaine de la médecine préventive, d'une utilisation prudente des antimicrobiens et de la résistance aux antimicrobiens, ainsi que du besoin d'évaluer l'efficacité des stratégies de formation quant à l'utilisation prudente des antimicrobiens (18). L'OMS met également l'accent sur le besoin de former des producteurs et des intervenants sur les principes de l'utilisation prudente, ainsi que sur l'importance d'accroître au maximum la santé animale par l'entremise de programmes de prévention de la maladie et de saines pratiques de gestion. L'OMS décrit également le besoin d'élaborer des directives sur l'utilisation prudente des antimicrobiens chez les animaux, de façon multidisciplinaire et fiable. Cela est en cours. Par exemple, l'American Veterinary Medical Association (AVMA) aux États-Unis a coordonné les efforts des associations

vétérinaires nationales d'espèces spécifiques pour élaborer et publier des directives sur l'utilisation prudente.

## **Analyse – solutions de rechange aux antimicrobiens**

On doit faire la preuve aux producteurs que les animaux élevés dans des conditions commerciales où les médicaments antimicrobiens sont utilisés uniquement dans le traitement de la maladie, peuvent démontrer une performance sootechnique égale à celle des animaux où les médicaments antimicrobiens sont utilisés à la fois pour le traitement de la maladie, la stimulation de la croissance et comme mesure préventive. Au Canada, d'autres études, similaires à celles décrites par Van Lunen et autres (9), sont nécessaires pour compléter l'information relative aux recherches provenant d'autres pays (10). Les expériences de pays comme la Suède et le Danemark qui ont obtenu un succès considérable avec la gestion de l'élevage d'animaux après le retrait du marché des médicaments antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance et de la conversion alimentaire doivent être soigneusement analysées. Une étude, de plus grande envergure, sur l'expérience européenne en 1999, suivant le retrait de la majeure partie des stimulateurs de croissance antimicrobiens, serait utile..

D'autres priorités de recherche impliquent de :

- caractériser, plus particulièrement, la résistance aux antimicrobiens des bactéries animales en déterminant les gènes responsables de cette résistance;
- comprendre les mécanismes de transmission des microbes résistants aux antimicrobiens (pathogènes zoonotiques et commensaux) les gènes de résistance des animaux à l'homme, et vice versa;
- comprendre le lien entre les utilisations thérapeutiques et non thérapeutiques des antimicrobiens et le développement de bactéries pathogènes résistantes aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation;
- élaborer de meilleurs outils afin de déterminer la résistance aux antimicrobiens et pour mieux comprendre la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques parmi les animaux;
- créer des animaux plus résistants à des maladies infectieuses afin de diminuer le besoin en antimicrobiens;
- définir la conception et la construction du système de gestion et des bâtiments d'élevage afin de réduire au minimum la transmission de la maladie, tout en maximisant la santé et la performance du bétail sans utiliser de médicaments antimicrobiens comme stimulateur de croissance ou à des fins thérapeutiques.

Le défi consiste, dans un premier temps, à définir la recherche existante au Canada et dans le monde; dans un deuxième temps, à traiter des lacunes inhérentes aux niveaux de la recherche fondamentale et appliquée; et dans un troisième temps, à s'assurer de l'existence d'une infrastructure à des fins de recherche continue et le développement de nouveaux produits. Au Canada, le secteur agricole, les provinces et le fédéral financent déjà des activités de recherche liées à la résistance aux antimicrobiens. On doit quantifier les activités de recherche et les résultats documentés afin de pouvoir éviter les lacunes et les répétitions. Dans un monde idéal, toutes les sources de financement conviendraient d'un ensemble de priorités à l'échelle nationale afin de pouvoir maximiser l'investissement.

## Conclusion

Les antimicrobiens sont importants à la gestion de la santé animale mais ne constituent pas le seul moyen de contrôler une maladie. La biosécurité, la quarantaine, la séparation selon l'âge, les limitations liées aux déplacements des animaux entre fermes, la vaccination, le tri sélectif des animaux, la gestion en bandes, l'assainissement et les restrictions d'accès aux fermes représentent certaines des méthodes utilisées pour prévenir et contrôler une maladie infectieuse chez le bétail. Néanmoins, pour réduire la dépendance aux antimicrobiens, il est nécessaire d'effectuer des activités de recherche pour élaborer de nouvelles méthodes de rechange pour maîtriser la maladie et pour améliorer celles qui existent (par exemple, les vaccins, la résistance génétique à une maladie, la conduite sanitaire.)

Il existe certaines méthodes de rechange visant à stimuler la croissance et à améliorer l'indice de consommation et des activités en cours pour en définir de nouvelles (par exemple, les probiotiques, les additifs alimentaires). Il est nécessaire de définir des priorités de recherche sur la résistance à l'échelle nationale, l'amélioration de la coordination de la recherche et du transfert de technologie. L'Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) et le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) participent à la promotion de pratiques de l'utilisation prudente et à la coordination nationale des activités de contrôle de la résistance. Il est nécessaire d'améliorer la formation des vétérinaires, des producteurs et du public sur la question de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la santé publique.

## Recommandations

33. Assumer un rôle de chef de file en encourageant la recherche sur la résistance antimicrobienne en agriculture, portant en particulier sur des solutions de rechange à l'utilisation des médicaments antimicrobiens, comme les systèmes de gestion réduisant la dépendance à l'égard des antimicrobiens. Les gouvernements, les associations de producteurs, les fondations de recherche et les organismes nationaux de financement devraient accorder une priorité élevée à l'appui de la recherche dans ces domaines.
34. Appuyer des projets de démonstration pour évaluer des programmes d'interventions multiples en vue de promouvoir l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens et réduire les taux d'infections.
35. Lors du processus d'évaluation réglementaire, accorder la priorité aux médicaments antimicrobiens et aux produits connexes, qui vraisemblablement n'occasionneront pas de résistance aux antimicrobiens dans les agents pathogènes pour humains, et aux produits qui réduiront l'emploi des médicaments antimicrobiens chez les animaux.
36. Encourager les partenaires (dont Agriculture et Agro-alimentaire Canada, l'ACIA, les organisations de produits alimentaires et les autorités provinciales) à améliorer les stratégies de formation pour fournir aux vétérinaires et aux producteurs des renseignements au sujet des rôles et des avantages de l'utilisation prudente des médicaments antimicrobiens et des risques d'une mauvaise utilisation. Évaluer l'efficacité des programmes de formation à l'utilisation prudente en vue d'assurer leur amélioration continue.
37. Améliorer le financement du CCRA pour soutenir sa mission de promotion de stratégies destinées à prévenir la résistance aux antimicrobiens. Le CCRA devrait aussi former des groupes de consommateurs relativement à l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et l'aspect concernant la santé humaine et sur les efforts en cours pour réduire les effets indésirables.
38. Encourager les collèges de médecine vétérinaire et les associations de vétérinaires du Canada à voir à ce qu'une priorité élevée soit accordée à la médecine préventive, à l'utilisation prudente et à la résistance aux antimicrobiens dans les programmes de premier cycle, d'études supérieures et de formation continue.

## Références :

1. H. Sorum, «Farming of Atlantic salmon - an experience from Norway», *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 93, 2000, p. 129-134
2. C. W. Parks, J. L. Grimes, P. R. Ferket et A. S. Fairchild, «The effect of mannanoligosaccharides, bambermycins and virginiamycin on performance of large white male market turkeys», *Poul Sci*, vol. 80, 2001, p. 718-723.
3. M. R. Bedford, «Removal of antibiotic growth promoters from poultry diets: implications and strategies to minimize subsequent problems», *World's Poul Sci J*, vol. 56, 2000, p. 347-365.
4. J. W. Hertrampf, «Alternative antibacterial performance promoters», *Poult Int*, vol. 40, 2001, p. 50-55.
5. C. Kamel, «A novel look at a classic approach of plant extracts», *Feed mix special*, Elsevier International, nov. 2000.
6. N. Anderson, T. Blackwell, L. Bassel, P. Innes et D. Alves, «Changing attitudes and actions — livestock medicines courses in Ontario», *Congrès : Le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne*, ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, Toronto, 1999, p. 213-222.
7. Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA), «Controlling antimicrobial resistance in Canada-strategies, perspectives, and programs», *Can J Infect Dis*, vol. 11, suppl C, 2000.
8. Organisation mondiale de la Santé (OMS), *Principes mondiaux pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens chez l'animal destiné à l'alimentation humaine*, 2001. [http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who\\_global\\_principles.html](http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html) (consulté le 11 mai 2002).
9. T. Van Lunen, D. Hurnik et T. Lank, «Can we produce pork without antimicrobial agents? The answer is yes», *Conférence internationale sur le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance antimicrobienne*, ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, Guelph, 1999.
10. H.-D. Emborg, A. K. Ersboll, O. E. Heuer et H. C. Wegener, «The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production», *Prev Vet Med*, vol. 50, 2001, p. 53-70.

# Annexe 1 : Modalités de fonctionnement

## **Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences sur la résistance et la santé humaine**

### **But**

De concert avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et d'autres groupes d'intervenants, la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada élaborera des politiques globales visant à établir et à prendre en charge les conséquences de l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux et ses effets sur la résistance et la santé humaine.

### **Portée**

Le but premier du Comité consultatif sera de fournir des renseignements pouvant être utiles pour réduire la résistance potentielle ainsi que les effets sur la santé et la sécurité humaine découlant de l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux. Sa tâche consistera à déterminer les enjeux que soulève l'utilisation d'antimicrobiens, d'en établir l'ordre de priorité, d'évaluer la contribution de ces utilisations à la résistance, ainsi que d'élaborer des stratégies de surveillance.

### **Rôle et mandat du Comité consultatif**

Le rôle du comité consultatif sera de conseiller et d'aider le directeur général (la directrice générale) de la Direction des médicaments vétérinaires, à élaborer des options stratégiques relativement à l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux :

- en déterminant les questions d'intérêt pour une vaste gamme d'intervenants et en établissant l'ordre de priorité;
- en supervisant, en examinant, en commentant et en fournissant l'expertise requise au cours de la préparation des ébauches de politiques basées sur les questions précédemment soulevées;
- en déterminant les sources et en facilitant l'accès à l'information et à l'expertise pertinentes au projet d'élaboration d'une politique;
- en représentant les intervenants afin d'analyser les questions, de générer des options et de recommander des solutions possibles;
- en fournissant une rétroaction aux groupes d'intéressés, s'il y a lieu;
- en recommandant des approches pour communiquer les risques que pose l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux et les stratégies reconnues pour réduire ces risques;

- en examinant, de concert avec le Bureau des dangers microbiens, la Direction des médicaments vétérinaires (Santé Canada) et l'ACIA, les ébauches de politiques avant la consultation du grand public et leur mise en œuvre ultérieure comme politiques.

Toute réponse aux médias au sujet des activités du Comité devrait être communiquée par l'intermédiaire du président (en anglais) et d'un porte-parole désigné en français. Les membres individuels du comité sont libres de parler aux médias au nom de leur organisation, mais ils devraient renvoyer toute question se rattachant au Comité directement aux porte-paroles.

À titre de comité consultatif indépendant, le groupe peut faire des déclarations aux médias en son nom sans faire intervenir Santé Canada. Toutefois, le Comité ne peut rien commenter au nom du Ministère. Toute communication officielle faite au nom du Ministère doit être préalablement approuvée par ce dernier.

Après chaque réunion, le Comité peut souhaiter rédiger une mise à jour que chaque membre pourra utiliser pour communiquer l'information au sein de son organisation ou parmi le groupe qu'il représente. Ce paragraphe ou cette lettre, pourrait être inséré dans une lettre de renseignements aux membres ou acheminé aux médias. Dans la mesure du possible, Santé Canada aimerait être informé du moment où l'information sera communiquée aux médias afin de pouvoir préparer ses réponses aux questions relancées.

### **Structure décisionnelle**

Conseiller le Directeur général (la Directrice générale), Direction des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada.

### **Composition**

Ce Comité est composé d'un groupe multisectoriel restreint de personnes possédant les connaissances requises et en mesure de conseiller et d'aider la Direction des médicaments vétérinaires. Y seront représentées, selon un juste équilibre, diverses parties externes intéressées dont les industries de l'agriculture et de l'aquaculture, l'industrie pharmaceutique, les organisations pour la santé animale, les organisations pour le bien-être des animaux, l'Association canadienne des médecins vétérinaires, les professionnels de la santé, le milieu universitaire, les groupes de consommateurs, les gouvernements provinciaux, etc.

### **Durée du mandat**

Les membres sont nommés par le Directeur général (la Directrice générale), Direction des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, pour la durée du projet (soit trois ans environ).

### **Réunions**

Une importante partie du travail sera accomplie par divers moyens de communication, dont les téléconférences ou vidéoconférences avec le comité directeur et divers groupes de travail. Le Comité consultatif devrait se réunir trois ou quatre fois par année.

## **Gestion et administration**

Les principales personnes-ressources au sein de la Direction des médicaments vétérinaires, Direction générale des produits de santé et des aliments sont les gestionnaires de projet suivants :

D<sup>re</sup> Rebecca Irwin  
Laboratoire de Guelph  
Santé Canada  
1, Stone Road West, 4<sup>e</sup> étage  
Guelph (Ontario) N1G 4Y2

D<sup>r</sup> Lateef Adewoye  
Direction des médicaments vétérinaires  
Complexe Holland Cross  
Tour A, Rez-de-chaussée  
11, avenue Holland  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Indice de l'adresse: 3000A

Malheureusement, il ne sera pas possible de verser une allocation journalière pour le temps consacré aux travaux du Comité. Les membres du Comité se verront rembourser les coûts pour assister aux réunions, conformément aux lignes directrices du Conseil du Trésor sur les voyages et l'hébergement.

## Annexe 2 : Les membres du Comité consultatif et du secrétariat

Membre du Comité	Affiliation
D <sup>r</sup> Scott McEwen (président)	Département de médecine des populations animales, Université de Guelph
D <sup>r</sup> Paul Hasselback (coprésident)	Officier médical, Région du Chinook, Lethbridge, Alberta
M <sup>me</sup> Brenda Nunns Shoemaker (coprésidente)	Association des Consommateurs du Canada, North Saanich, Colombie-Britannique
D <sup>r</sup> Réjean Bouchard	Les Producteurs laitiers du Canada, Ottawa, Ontario
M <sup>me</sup> Stephanie Brown	Représentante du bien-être des animaux, Toronto, Ontario
D <sup>r</sup> Ron Clarke	Association des Producteurs de bœuf du Canada, Hague, Saskatchewan
D <sup>r</sup> Paul Dick	Institut canadien de la santé animale, Guelph, Ontario
D <sup>r</sup> Patricia Dowling	Collège de médecine vétérinaire de l'ouest, Saskatoon, Saskatchewan
D <sup>re</sup> Lyn Ferns	Laboratoire de pathologie vétérinaire, Ministère de l'Agriculture et du Commerce, Truro, Nouvelle-Écosse
D <sup>r</sup> S. K. Ho	CRAC, a/s Agriculture et Agrolimentaire Canada, Ottawa, Ontario
D <sup>r</sup> Yves Labbé	Agence canadienne d'inspection des aliments, Ottawa, Ontario
D <sup>r</sup> Don Low	Hôpitaux Mt. Sinai et Princess Margaret, Toronto, Ontario
D <sup>r</sup> Keith McMillan	Coopérative Lilydale Ltée., Edmonton, Alberta
M. Carl Moore	Conseil canadien du porc, Ottawa, Ontario
D <sup>re</sup> Marie Nadeau	Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, Sainte-Foy, Québec
D <sup>r</sup> John Prescott	Département de pathobiologie, Université de Guelph
D <sup>r</sup> Bill Revington	Association de nutrition animale du Canada., Cambridge, Ontario
D <sup>r</sup> Myron Roth	Consortium sur la santé du saumon, Ottawa, Ontario
D <sup>re</sup> Deborah Stark	Association canadienne des médecins vétérinaires, Ottawa, Ontario

<b>Membre du secrétariat</b>	<b>Affiliation</b>
D <sup>r</sup> Lateef Adewoye	Santé Canada, Ottawa, Ontario
M <sup>me</sup> Estelle Bernier	Santé Canada, Ottawa, Ontario
D <sup>r</sup> Shiv Chopra	Santé Canada, Ottawa, Ontario
D <sup>re</sup> Anne Deckert	Santé Canada, Guelph, Ontario
D <sup>re</sup> Lucye Galand	Santé Canada, Ottawa, Ontario
D <sup>re</sup> Rebecca Irwin	Santé Canada, Guelph, Ontario
M <sup>me</sup> Catherine Italiano	ACIA, Ottawa, Ontario
D <sup>re</sup> Manisha Mehrotra	Santé Canada, Ottawa, Ontario
D <sup>r</sup> Richard Reid-Smith	Santé Canada, Guelph, Ontario
M <sup>me</sup> Annie Savoie	ACIA, Ottawa, Ontario
M <sup>me</sup> Linda Webster	ACIA, Ottawa, Ontario
D <sup>r</sup> William Yan	Santé Canada, Ottawa, Ontario

# Annexe 3 : Tableaux complémentaires du chapitre 5

Tableau A.3.1. Allégations des stimulateurs de croissance dans le RNSM, (8<sup>e</sup> édition, 1998)

N° RNSM	Composé	Espèces	Niveau dans les aliments	Allégation <sup>a</sup>
4	Acide arsanilique	1. Poulets à griller	99 mg/kg	Croissance, i.c.a.
		2. Poulettes	99 mg/kg	Croissance, i.c.a.
		3. Pondeuses	99 mg/kg	Croissance, i.c.a.
		4. Dindons	99 mg/kg	Croissance, i.c.a.
		5. Porcs	50-99 mg/kg	Croissance, i.c.a.
10.1	Chlorhydrate de chlortétracycline	1. Poulets	5,5 mg/kg	Croissance, i.cn
		2. Dindons	5,5 mg/kg	Croissance, i.cn
		3. Porcs	5,5 mg/kg	Croissance, i.cn
		4. Veaux	11 mg/kg	Croissance, i.cn
		5. Agneaux	11 mg/kg	Croissance, i.cn
		6. Visons	27 mg/kg	Croissance, i.cn
10.2	Bacitracine (zinc ou disalicylate de méthylène)	1. Poulets	4,4 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		2. Dindons	4,4 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		3. Porcs	4,4 mg/kg	gain pondéral, i.cn
10.5	Chlorhydrate de lincomycine	1. Poulets à griller	2,2 mg/kg	Croissance, i.e.u.a..
10.7	Pénicilline-procaïne	1. Poulets	2,2 mg/kg	croissance
10.1	Phosphate de tylosine	1. Porcs	44/22/11 mg/kg <sup>b</sup>	Croissance, i.cn
10.11	Virginiamycine	1. Porcs	11 mg/kg	gain pondéral
		2. Poulets	11 mg/kg	gain pondéral, i.cn
10.12	Bambermycines	1. Poulets	2 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		2. Dindons	2 mg/kg	gain pondéral
10.13	Salinomycine <sup>c</sup>	1. Porcs	25 mg/kg	gain pondéral
		2. Porcs	25 mg/kg	i.cn
10.14	Zinc, bacitracine et	1. Poulets	3,3/1,1 mg/kg	gain pondéral,

N° RNSM	Composé	Espèces	Niveau dans les aliments	Allégation <sup>a</sup>
				i.cn
	Pénicilline-procaïne	2. Dindons	3,3/1,1 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		3. Porcs	3,3/1,1 mg/kg	gain pondéral, i.cn
21	Acide nitro-3-hydroxy-4-phénylarsonique	1. Poulets	50 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		2. Poulets de remplacement <sup>d</sup>	50 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		3. Pondeuses <sup>e</sup>	50 mg/kg	i.cn
		4. Dindons	50 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		5. Porcs	25-50 mg/kg	gain pondéral, i.cn
34	Chlorhydrate de chlortétracycline	Divers	Voir le tableau 5.6	
35, A	Chlorhydrate d'oxytétracycline	Divers	Voir le tableau 5.7	
38	Chlortétracycline, sulfaméthazine et pénicilline-procaïne	Porcs	Voir le tableau 5.8	
41	Thiocyanate d'érythromycine	Poulets reproducteurs	220 mg/kg	gain pondéral, production d'œufs
49	Chlortétracycline et sulfaméthazine	Bovins de boucherie	350/350 mg/tête/jour	gain pondéral, i.cn
53	Carbadox	Porcelets sevrés <sup>f</sup>	55 mg/kg	gain pondéral, i.cn
55	Oxytétracycline et sulfate de néomycine	Bovins de boucherie	500/500 mg/tête/jour	gain pondéral, i.cn
57	Sodium de monensin	Bovins de boucherie	11/33 mg/kg	i.cn
		5. Bovins <sup>g</sup>	200 mg/tête/jour	gain pondéral
66	Lasalocide sodique	3 Bovins de boucherie	36 mg/kg	gain pondéral, i.cn
		4. Bovins <sup>g</sup>	200 mg/tête/jour	gain pondéral
69	Salinomycine sodique	2. Bovins de boucherie	11,13,16 mg/kg	i.cn

<sup>a</sup> Croissance et gain pondéral sont considérés comme des synonymes. L'indice de conversion alimentaire (i.c.a.), l'indice de consommation (i.cn) et l'indice d'efficacité de l'utilisation des aliments (i.e.u.a.) sont considérés comme des synonymes et sont généralement définis comme la prise alimentaire par unité de prise de poids vif.

<sup>b</sup> 44 mg/kg pour une utilisation dans les aliments de début, 22 mg/kg dans les aliments de croissance et 11 mg/kg dans ceux de finition.

<sup>c</sup> L'efficacité de l'amélioration de l'indice de consommation chez les porcs n'a pas été établie avec les pâtées; l'allégation 2 ne concerne que les aliments granulés.

<sup>d</sup> Poulets de remplacement (poulettes destinées à pondre).

<sup>e</sup> Poules pondeuses (adultes).

<sup>f</sup> Porcelets sevrés pesant jusqu'à 35 kg; le carbadox fait actuellement l'objet d'une cessation de vente fédérale au Canada.

<sup>g</sup> Pour les bovins en pâturage (bovins d'abattage, bovins d'embouche (court ou long engraissement) bovins et génisses de remplacement)).

Tableau A.3.2. Sommaire du chlorhydrate de chlortétracycline, RNSM n° 34

Espèces	Allégation totale	Allégation de SC <sup>a</sup>	SC plus... <sup>b</sup>	Prophylaxie <sup>c</sup>	Taux <sup>d</sup>	Note
Poulets à griller	8	7	5	1	220 (2)	5
					110 (5)	
					55 (1)	
Pondeuses	6	6	4	1	110 (5)	
					55 (1)	
Poulettes	7	6	4	1	220 (1)	5
					110 (5)	
					55 (1)	
Dindons	12	7	5	2	220 (3)	5
					110 (7)	
					55 (2)	
Agneaux	1	0	0	0	22 (1)	
Porcs	4	2	1	1	110 (2)	
					55 (2)	
Bovins et vaches laitières NL	1	0	0	1	0,2 mg/kg PC <sup>f</sup>	
Veaux	2	0	0	2	55 (2)	

<sup>a</sup> Les allégations des stimulateurs de croissance (SC) sont celles qui font référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais pas à un état pathologique reconnu. Habituellement, ces allégations font référence au « stress dû à... » ou à une formulation semblable.

<sup>b</sup> Stimulateur de croissance plus... fait référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais mentionne aussi un autre état pathologique reconnu, comme une maladie respiratoire chronique, la rhinite atrophique, la synovite, une entérite non spécifique. C'est un sous-ensemble d'allégations de stimulateurs de croissance.

<sup>c</sup> Les allégations de prophylaxie sont celles qui font référence à l'exposition attendue des espèces cibles à un état pathologique nommé. C'est le niveau de 55 mg/kg, sauf pour une allégation concernant les dindons (110 mg/kg pour la synovite, la sinusite infectieuse) et pour les bovins et les vaches laitières non lactantes.

<sup>d</sup> Les taux sont donnés en mg/kg de régime, sauf indication contraire; le nombre d'allégations faites à ce taux est donné entre parenthèses.

<sup>e</sup> Vaches laitières non lactantes.

<sup>f</sup> PC = poids corporel; l'allégation permet aussi 70 mg/tête/jour.

Tableau A.3.3. Sommaire du chlorhydrate d'oxytétracycline, RNSM n° 35

Espèces	Allégation totale	Allégation de SC <sup>a</sup>	SC plus... <sup>b</sup>	Prophylaxie <sup>c</sup>	Taux <sup>d</sup>	Note
Poulets à griller	8	7	5	1	220 (2)	5
					110 (5)	
					55 (1)	
Pondeuses	6	6	5	1	220 (1)	
					110 (4)	
					55 (1)	
Poulettes	7	6	5	1	220 (2)	5
					110 (4)	
					55 (1)	
Dindons	9	7	6	2	220 (2)	
					110 (6)	
					55 (1)	
Moutons	2	0	0	0	110 (1)	
					22 (1)	
Porcs	5	2	2	1	550 (1)	
					110 (2)	
					55 (2)	
Bovins	1	0	0	1	75mg/tête /jour <sup>e</sup>	
Veaux	2	0	0	2	55 (2)	

<sup>a</sup> Les allégations des stimulateurs de croissance (SC) sont celles qui font référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais pas à un état pathologique reconnu. Habituellement, ces allégations font référence au « stress dû à... » ou à une formulation semblable.

<sup>b</sup> Stimulateur de croissance plus... fait référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais mentionne aussi un autre état pathologique reconnu, comme une maladie respiratoire chronique, la rhinite atrophique, la synovite, une entérite non spécifique. C'est un sous-ensemble d'allégations de stimulateurs de croissance.

<sup>c</sup> Les allégations de prophylaxie sont celles qui font référence à l'exposition attendue des espèces cibles à un état pathologique nommé. C'est le niveau de 55 mg/kg, sauf pour une allégation concernant les dindons (110 mg/kg pour la synovite, la sinusite infectieuse) et pour les bovins et les vaches laitières non lactantes.

<sup>d</sup> Les taux sont donnés en mg/kg de régime, sauf indication contraire; le nombre d'allégations faites à ce taux est donné entre parenthèses.

<sup>e</sup> 75 mg/tête/jour pour la prévention du ballonnement.

Tableau A.3.4. Sommaire des chlortétracycline/sulfaméthazine/pénicilline-procaïne, RNSM n° 38

Espèces	Allégation totale	Allégation de SC <sup>a</sup>	SC plus... <sup>b</sup>	Prophylaxie <sup>c</sup>	Taux <sup>d</sup>
Porcs	6	4	2	0	110/110/55 (6)

<sup>a</sup> Les allégations des stimulateurs de croissance sont celles qui font référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais pas à un état pathologique reconnu. Habituellement, ces allégations font référence au « stress dû à... » ou une formulation semblable.

<sup>b</sup> Stimulateur de croissance plus... fait référence à la croissance et à l'indice de consommation, mais mentionne aussi un autre état pathologique reconnu, comme une maladie respiratoire chronique, la rhinite atrophique, la synovite, une entérite non spécifique. C'est un sous-ensemble d'allégations de stimulateurs de croissance.

<sup>c</sup> Les allégations de prophylaxie sont celles qui font référence à l'exposition attendue des espèces cibles à un état pathologique nommé. C'est le niveau de 55 mg/kg, sauf pour une allégation concernant les dindons (110 mg/kg pour la synovite, la sinusite infectieuse) et pour les bovins et les vaches laitières non lactantes.

<sup>d</sup> Les taux sont donnés en mg/kg de régime, sauf indication contraire; le nombre d'allégations faites à ce taux est donné entre parenthèses.

# Annexe 4 : Présentations faites au Comité

Personne ayant fait une présentation	Date	Sujet
Diane Kirkpatrick, Santé Canada	13 décembre 1999	Contexte du processus d'élaboration des politiques
Jean Breton, Kelly Butler, Santé Canada	20 mars 2000	Processus de réglementation et d'approbation des médicaments à usage vétérinaire au Canada
Don Low, Hôpital Mt. Sinai	20 mars 2000	Antibiotiques importants en médecine humaine
Richard Reid-Smith, Santé Canada	20 mars 2000	Surveillance de l'utilisation d'antimicrobiens
Anne Deckert, Santé Canada	20 mars 2000	Surveillance de la résistance antimicrobienne
Scott McEwen, Université de Guelph	20 mars 2000	Évaluation des risques
Ian Alexander, Santé Canada	19 juin 2000	Utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments
Bruce Wozny, Santé Canada	19 juin 2000	Vente d'ingrédients pharmaceutiques actifs comme médicaments à usage vétérinaire
Mansen Yong, Santé Canada	19 juin 2000	Évaluation pour la sécurité de la santé humaine des médicaments à usage vétérinaire
Myron Roth, Aqua Health Ltd.	19 juin 2000	Utilisation d'antimicrobiens dans l'aquaculture canadienne

Bill Revington, New Life Feeds	15 janvier 2001	Utilisation d'antimicrobiens – Point de vue des producteurs d'aliments
Stephen Sundlof des États-Unis, U.S. Food and Drug Administration, Rockville MD	7 juin 2001	Point de vue des États-Unis sur les problèmes de la résistance aux antimicrobiens en agriculture
John Turnidge, Women and Children's Hospital, Ad elaide, Australie	7 juin 2001	Point de vue australien sur les problèmes de la résistance aux antimicrobiens en agriculture
Paula Fedorka-Cray USDA, Athens, GA, États-Unis	7 juin 2001	Système national de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et recherche connexe aux États-Unis

---

# Annexe 5 : Liste des abréviations

---

AAC	Agriculture et Agro-alimentaire Canada
AASP	American Association of Swine Practitioners
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ACMV	Association canadienne des médecins vétérinaires
ACPOIPC	Association canadienne des producteurs d'œufs et d'incubation de poulet de grill
ADN	acide désoxyribonucléique
AEEM	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
AICA	Alliance de l'industrie canadienne de l'aquaculture
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
AMDUCA	<i>Animal Medicinal Drug Use Clarification Act</i>
ARET	accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques
ARMPC	analyse des risques et maîtrise des points critiques
ARS	Agricultural Research Service
ASEG	Avis scientifique pour l'efficacité gouvernementale
AVMA	American Veterinary Medical Association
BMV	Bureau des médicaments vétérinaires
BPE	bonnes pratiques d'élevage
BPG	bonnes pratiques de gestion
c.-à-d.	c'est-à-dire
ACB	Association canadienne du bison
CCA	Canadian Cattlemen's Association
CCATC	codes de classification anatomique, thérapeutique, chimique
CCC	Conseil canadien des cervidés
CCP	Conseil canadien du porc
CCPP	Conseil consultatif de publicité pharmaceutique
CCRA	Comité canadien sur la résistance aux antimicrobiens
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Communauté Européenne
CHEQ	Canadian Hatching Egg Quality
CMI	concentration minimale inhibitrice
CPCMI	Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
CRAC	Conseil de recherches agro-alimentaires du Canada

---

---

CSS	Consortium sur la santé du saumon
CVM	Center for Veterinary Medicine
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme
DIN	Identification numérique de la drogue
DMV	Direction des médicaments vétérinaires
DPT	Direction des produits thérapeutiques
É.-U.	Etats-Unis
EAGAR	Expert Advisory Group on Antibiotic Resistance
EBS	encéphalopathie bovine spongiforme
ECRQ	<i>Escherichia coli</i> résistante à la quinolone
EPA	Environmental Protection Agency
ERV	Entérocoques résistants à la vancomycine
et coll.	et collaborateurs
facteurs R	facteurs de résistance
FAO	Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FCA	Fédération canadienne de l'agriculture
FCADR	Fonds canadien d'adaptation et de développement rural
FCC	Fédération canadienne des couvoirs
FCM	Fédération canadienne du mouton
FDA	Food and Drug Administration
GATT	Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce
HCL	acide chlorhydrique
ICSA	Institut canadien de la santé animale
IISA	Institut international de santé animale
IOM	Institute of Medicine
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
JETACAR	Joint Expert Technical Advisory Committee on Antimicrobial Resistance
MAAO	Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario
MAPACB	Ministère de l'Agriculture, des Pêches et de l'Alimentation de la Colombie-Britannique
MOS	mannan oligosaccharide
MR	Multirésistance
MRA	microorganismes résistants aux antibiotiques
MTMR	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> multirésistant
MVL	médicament en vente libre
NAHMS	National Animal Health Monitoring System
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
NAS	National Academy of Sciences
NCID	National Center for Infectious Diseases

---

---

NIH	National Institutes of Health
NMR	niveau maximal de résidus
NNIS	Programme national de surveillance des infections nosocomiales
NRC	National Research Council
OCCD	Office canadien de commercialisation du dindon
OCCO	Office canadien de commercialisation des œufs
OIE	Office international des épizooties
OMS	Organisation mondiale de la Santé
par exemple	par exemple
PCC	point de contrôle critique
PCSAF	Programme canadien de salubrité des aliments à la ferme
PCSIN	Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales
PLC	Producteurs Laitiers du Canada
PNIA	Programme national d'information sur les antibiotiques
PPC	Producteurs de poulet du Canada
PPT	Programme des produits thérapeutiques
PSAF	Programme de salubrité alimentaire à la ferme
PUN	procédure d'utilisation normalisée
QSH	La qualité commence ici
R plasmides	plasmides de résistance
RAM	résistance aux antimicrobiens
RNSM	Recueil des notices sur les substances médicamenteuses
RSPCA	Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals
RVCP	relation vétérinaire-client-patient
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquis
SPMR	<i>Streptococcus pneumoniae</i> multirésistant
SRA	Society of Risk Analysis
SVA	Swedish National Veterinary Institute
TDD	Therapeutic Drugs Directorate
TGA	Therapeutic Goods Administration
TM	tonne métrique
TMP/SMX	triméthoprim-sulfaméthoxazole
TB	Tuberculose
UCS	Union of Concerned Scientists
UE	Union Européenne
USDA	Département de l'Agriculture des États-Unis
VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of

---

---

VIH	Veterinary Medical Products
VMAC	virus de l'immunodéficience humaine
VMD	Veterinary Medical Advisory Committee
VMU	Veterinary Medicines Directorate
	vente de médicaments d'urgence

---