

Document sur la Détermination des Enjeux

TRAVAUX EN COURS

La Résistance aux Antimicrobiens : Établir une Compréhension Commune

Mise à jour :
le 20 décembre 2002

Préparé par :

**Les Comités Interministériel de la Politique et de la Science sur la
Résistance aux Antimicrobiens**

Résistance aux antimicrobiens : établir une compréhension commune

Ce document vise deux buts :

- \$ servir de document d'informations sur la question de la résistance aux antimicrobiens¹ (RAM);
- \$ documenter des questions clés liées à l'évaluation du risque et à l'élaboration des stratégies et de politiques de gestion des risques.

Ce document de discussion sera mis à jour et peaufiné selon la disponibilité de renseignements.

I. CONTEXTE

- 1) Les termes «antimicrobiens» ou «agents antimicrobiens» font simplement référence à tous les types de substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques, qui peuvent tuer ou inhiber la croissance de microorganismes². Ces agents comprennent des antibiotiques, des antiviraux, des antifongiques, des probiotiques³, des désinfectants, des produits d'hygiène, des conservateurs d'aliments pour les humains et les animaux, des pesticides ou des biocides antimicrobiens, des produits de préservation du bois, entre autres (annexe I).
- 2) Il existe deux grandes catégories d'agents antimicrobiens : les agents bactéricides tuent les microorganismes, alors que les agents « statiques » arrêtent la croissance de certains microorganismes.
- 3) Les agents antimicrobiens sont largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire et dans l'agriculture pour le traitement des infections microbiennes, et ils servent aussi en utilisation sous-thérapeutique dans l'industrie agroalimentaire et dans l'aquaculture. Les usages sous-thérapeutiques⁴ des agents antimicrobiens en zootechne se sont révélés

¹La condition dans laquelle un médicament antimicrobien spécifique devient inefficace. Le médicament ne tue et n'inhibe plus la croissance d'un microbe ciblé.

²Pour les besoins de ce document, on entend par microorganismes les bactéries, les levures, les protozoaires, les algues et les virus.

³Des suppléments microbiens vivants qui contiennent une variété d'espèces microbiennes bénéfiques, administrées pour promouvoir la croissance de la flore bénéfique dans le tube digestif des humains et des animaux (p. ex. la bactérie bifidus et les lactobacilles). Ils affectent favorablement l'animal hôte, en améliorant son équilibre microbien intestinal.

⁴Toutes les utilisations d'antimicrobiens pour la prévention des maladies ou la prophylaxie ainsi que comme facteur de croissance ou dans le but d'améliorer le rendement.

importants pour prévenir les infections bactériennes, comme facteurs de croissance ou pour accroître l'indice de consommation. L'emploi d'agents antimicrobiens en agriculture se limite surtout au traitement des maladies bactériennes des plantes.

- 4) RAM arrête ou réduit l'efficacité des agents antimicrobiens et peut affecter négativement le traitement des maladies humaines et animales⁵.
- 5) La résistance peut se produire de manière intrinsèque⁶, en raison d'éléments figurés inhérents⁷ des microorganismes; par la sélection génétique résultant de l'exposition à un agent antimicrobien ou par le transfert horizontal de gènes de résistance⁸. Le temps joue un rôle important pour déterminer la probabilité de la résistance, puisque la probabilité qu'une population d'organismes développe une résistance à un agent antimicrobien donné s'accroît avec la durée de l'exposition à cet agent. Du fait de la pression sélective, les souches résistantes de microorganismes survivront et se reproduiront en transférant leur résistance aux autres générations et à d'autres pathogènes et commensaux.
- 6) La résistance microbienne croisée survient lorsque des microbes exposés à un médicament développent une résistance à d'autres antimicrobiens de la même famille⁹.
- 7) La RAM représente un problème important, parce que la croissance et la prolifération de microorganismes indésirables pourrait rapidement dépasser notre capacité à contrôler et à atténuer leurs effets sur notre santé et sur la santé de notre environnement.
- 8) Le développement et la diffusion de la RAM représentent une menace sérieuse de même que conséquences possibles pour la santé publique. La diffusion des caractères de la résistance réduirait la ligne de défense contre les infections bactériennes à quelques agents antimicrobiens seulement et pourrait accroître les coûts des soins de santé. Il est

⁵Comité canadien sur la résistance aux antimicrobiens. 2002. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. Un rapport préparé par David Birnbaum pour le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques; Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. 2002. The need to improve antimicrobial use in agriculture: Ecological and human health consequences. Un rapport du Facts about antibiotics in animals and the impact on resistance (FAAIR) Project.

⁶La capacité des espèces bactériennes à prospérer en présence d'agents antimicrobiens en raison des caractéristiques inhérentes des organismes. C'est essentiellement la résistance d'origine naturelle d'une bactérie aux agents antimicrobiens.

⁷Comprennent les caractéristiques structurales et génotypiques des espèces bactériennes, qui peuvent leur permettre de résister aux agents antimicrobiens. Chez les bactéries Gram négatif, ces caractéristiques comprennent la caractéristique de perméabilité relativement faible de la membrane externe et l'expression constitutive des protéines d'expulsion des médicaments chez certaines espèces.

⁸Walsh,C. 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 406: 775-781.

⁹On peut trouver un exemple de résistance croisée dans le groupe des antibiotiques bêta-lactamines. Les organismes qui sont résistants aux pénicillines sont aussi résistants à d'autres bêta-lactamines.

estimé que la résistance aux infections bactériennes augmente les coûts des soins de santé de 4 billions de dollars par année aux États-Unis¹⁰.

- 9) Au Canada, de récentes estimations ont montré que les infections résistantes aux médicaments ajoutent de 14 à 26 millions de dollars canadiens en coûts directs d'hospitalisation au coût total des soins de santé. Cependant, si la RAM atteint des niveaux endémiques, avec pour résultat la prescription de médicaments plus récents, plus puissants et plus coûteux pour tous les traitements, dans les hôpitaux ou hors de ceux-ci, les coûts des médicaments pourraient culminer jusqu'à au moins 1,8 milliard de dollars canadiens¹¹. L'apparition de la RAM menace clairement notre capacité à combattre les infections humaines et animales.
- 10) Le développement de la résistance est associé à l'emploi d'agents antimicrobiens en médecine humaine, en médecine vétérinaire, en zootechnie, en agriculture, en aquaculture et avec la contamination de l'environnement par des agents antimicrobiens ou avec les ORA¹² et les produits de grande consommation.
- 11) L'effet de l'utilisation des agents antimicrobiens en agriculture sur le développement de la RAM fait encore l'objet de discussions internationales.
- 12) On pense que les types suivants de la RAM sont les plus pertinents pour évaluer les effets sur la santé humaine pour la situation canadienne.
 - Celles associées à l'utilisation d'antimicrobiens en médecine humaine
 - Celles associées à l'utilisation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire et dans l'élevage
- 13) D'autres formes de la RAM dont il sera question dans ce document, comprennent les suivantes :
 - L'utilisation d'antimicrobiens pour des animaux non destinés à l'alimentation
 - L'utilisation d'antimicrobiens en aquaculture

¹⁰Antimicrobial resistance: an ecological perspective. 1999. Rapport du colloque de la American Academy of Microbiology qui a eu lieu du 16 au 18 juillet 1999, à San Juan, à Puerto Rico.

¹¹Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques. 2002. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. Rapport préparé par David Birnbaum pour le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques.

¹²Organismes résistants aux antimicrobiens..

- ❑ L'utilisation de bactéricides, de désinfectants, d'antiseptiques dans des produits de grande consommation;
- ❑ La contamination de l'environnement par des agents antimicrobiens ou des ORA;
- ❑ L'utilisation d'antimicrobiens en agriculture;
- ❑ Le mouvement mondial des organismes résistants aux médicaments.

RAM associée à l'utilisation d'antimicrobiens en médecine humaine

- 14) Polypharmacie : certains professionnels de la santé peuvent utiliser une approche polythérapeutique, en prescrivant de manière inadéquate des agents antimicrobiens pour traiter des infections virales ou de maladies qui se résolvent habituellement d'elles-mêmes (infections des voies urinaires ou des oreilles). Des professionnels de la santé peuvent aussi utiliser une «thérapie empirique», en prescrivant des médicaments à large spectre qui affectent une variété d'organismes, plutôt que d'attendre les résultats de tests et de cibler un organisme particulier avec le médicament disponible ayant un spectre d'efficacité étroit.
- 15) L'utilisation prophylactique d'agents antimicrobiens (y compris une posologie inadéquate ou intermittente, les habitudes et le moment de consommation) peut entraîner le développement de la résistance, en créant un environnement dans lequel la pression sélective favorise la prolifération d'organismes résistants.
- 16) L'utilisation inutile d'antimicrobiens en vente libre, comme des crèmes topiques, ou la surconsommation d'antimicrobiens disponibles peuvent contribuer au développement de la résistance.

RAM associée à l'utilisation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire et dans l'élevage

- 17) Ces dernières années, l'apparition de la RAM dans les pathogènes d'origine alimentaire a attiré une attention accrue, surtout en raison de ses conséquences pour la santé publique et la salubrité des aliments.
- 18) Parce que les données internationales disponibles sont fondées seulement sur des estimations, le vrai volume d'utilisation des antimicrobiens dans le secteur agroalimentaire n'est pas connu. Les estimations de la quantité

des antimicrobiens utilisées ne sont pas précises¹³. Aux États-Unis, une estimation est que 50 p. 100 des 50 millions de livres (22,7 millions de kg) de tous les antimicrobiens prescrits annuellement sont pour les humains et 50 p. 100 sont utilisés pour les animaux, en agriculture et en aquaculture¹⁴. Un rapport plus récent¹⁵ les éleveurs de bétail aux États-Unis utiliseraient chaque année environ 24,6 millions de livres (11,2 millions de kg) d'antimicrobiens à des fins non thérapeutiques, surtout pour améliorer la croissance du bétail, des porcs et de la volaille. On évalue les usages cliniques à environ 10 p. 100 de l'utilisation totale des antimicrobiens¹⁶. On ne s'attend pas à ce que la contribution du secteur de l'aquaculture représente un important pourcentage de l'utilisation d'antibiotiques non destinée aux humains.

- 19) L'utilisation de médicaments antimicrobiens dans un but prophylactique ou comme facteur de croissance pour les animaux destinés à l'alimentation exerce une pression sélective et semble avoir créé de vastes réservoirs de caractères transférables de la RAM dans ces écosystèmes¹⁷.
- 20) Ces caractères de résistance qui se sont développés dans des bactéries trouvées chez les animaux peuvent parfois se transmettre aux pathogènes humains. On a établi des liens directs entre l'utilisation d'antimicrobiens vétérinaires et le développement de la résistance à différents antimicrobiens chez les humains¹⁸.

¹³American Academy of Microbiology. 2002. The role of antibiotics in agriculture. Un rapport du colloque commandité par la American Academy of Microbiology, qui a eu lieu du 2 au 4 novembre 2001, à Santa Fe, au Nouveau-Mexique. Ce rapport souligne la contradiction dans les estimations signalées par l'Union of Concerned Scientists (voir N^o. 15 ci-dessous) et les estimations de l'Animal Health Institute, qui estimait qu'un total de 17,8 millions de livres (8,1 millions de kg) d'antibiotiques sont utilisés pour tous les usages (thérapeutiques et non thérapeutiques) aux États-Unis, d'après une enquête auprès des sociétés membres.

¹⁴Levy, SB. 1997. Antibiotic resistance: an ecological imbalance. In: Antibiotic resistance – origins, evolution, selection and spread. Ciba Foundation Symposium 207. Chicester, England. John Wiley. Pp 1-14.

¹⁵Union of Concerned Scientists. 2002. Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in livestock. Voir le site-web http://www.ucusa/food/hogging_exec.html (consulté le 20 septembre 2002).

¹⁶Les estimations de la production et des utilisations totales d'antibiotiques pour le bétail proviennent de ASM News. 2002. 67(3): 28-129.

¹⁷Witte, W. 2000. Selective pressure by antibiotic use in livestock. Int. J. Antimicrob. Agents 16: S19-S24.

¹⁸Le septième rapport du Select Committee on Science and Technology (Royaume-Uni, 1998) mentionne que «la première preuve concluante d'un antibiotique vétérinaire (apramycine) donnant lieu à la résistance

- 21) Il existe des preuves croissantes que les bactéries résistantes sont transférées des animaux d'élevage aux humains, éventuellement par les aliments, l'eau ou des contacts directs ou indirects¹⁹.
- 22) L'usage thérapeutique ou sous thérapeutique d'antimicrobiens (y compris une posologie inadéquate et/ou intermittente) peut entraîner le développement de la résistance en créant un environnement dans lequel la pression sélective favorise la prolifération d'organismes résistants. Par exemple, l'utilisation d'agents antimicrobiens comme facteurs de croissance peut modifier la flore intestinale en éliminant des espèces bactériennes antimicrobiennes sensibles, qui à leur tour permettent aux pathogènes résistants ou non résistants aux antimicrobiens de coloniser²⁰ l'intestin et d'y proliférer.
- 23) Un taux de consommation variable au niveau animal en administrant des antimicrobiens aux animaux par les aliments ou l'eau contribue à la RAM par la pression sélective.
- 24) Les probiotiques et d'autres microorganismes intégrés dans les aliments des animaux (p. ex., les inoculums pour ensilage), dont certains peuvent contenir les gènes de résistance²¹ ou peuvent produire des antimicrobiens, sont souvent administrés en traitements généraux à des groupes importants d'animaux.
- 25) Approches polythérapeutiques : les vétérinaires peuvent prescrire plusieurs médicaments ou des antimicrobiens à large spectre qui touchent une variété d'organismes, plutôt que d'attendre les résultats de tests et de cibler un organisme particulier avec le médicament disponible qui est le plus efficace. Cependant, le fait d'attendre les résultats d'épreuves de sensibilité pose un problème d'accessibilité ou de faisabilité.
- 26) L'entrée illicite, la promotion et la vente d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) pour une utilisation dans le secteur agricole et en médecine

à un antibiotique humain (gentamicine) a été trouvée vers le milieu des années 70 environ». La tendance se poursuit parmi les nouveaux agents antimicrobiens.

¹⁹Wall, PG, Morgan, D, Lamden, K, Ryan, M, Griffin, M, Threlfall, EJ, Ward, LR et Rowe, B. 1994. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. Communicable Disease Report 1994; 4 (review no. 11): R130-R135.

²⁰La colonisation bactérienne comporte la capacité d'adhérer aux cellules hôtes, de les envahir et de résister à leurs défenses immunitaires.

²¹Des molécules d'ADN qui encodent les protéines ou les facteurs enzymatiques qui sont responsables ou qui contribuent à la capacité des espèces bactériennes de prospérer en présence d'agents antimicrobiens.

vétérinaire, ainsi qu'un emploi excessif de médicaments en vente libre ou une utilisation non indiquée sur l'étiquette peuvent entraîner la présence accrue de microorganismes résistants chez les animaux.

RAM associée à l'utilisation d'antimicrobiens pour des animaux non destinés à l'alimentation

- 27) On ne connaît pas l'effet de l'utilisation d'antimicrobiens pour des animaux non destinés à l'alimentation, comme les animaux de compagnie, sur le développement de la résistance. Toutefois, il existe de grandes possibilités d'échange de gènes de résistance entre les bactéries des animaux de compagnie et celles des humains²².
- 28) Des preuves récentes ont montré que les infections par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez des animaux de compagnie pouvaient provenir des humains²³.

RAM associée à l'utilisation d'antimicrobiens en aquaculture

- 29) Des agents antimicrobiens sont utilisés en aquaculture pour lutter contre des maladies bactériennes. En 1999, en Colombie-Britannique, les aliments médicamenteux représentaient 2 p. 100 du total des aliments consommés dans l'aquaculture du saumon et moins de 1 p. 100 en 2001. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des médicaments administrés le sont à des juvéniles non commercialisés, dont ceux qui sont à l'étape des écloséries en eau douce²⁴.
- 30) Un plus grand emploi de la vaccination a réduit le besoin et l'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur de l'aquaculture canadienne. De ce fait, il y a peu d'emploi prophylactique d'antimicrobiens dans le secteur de l'aquaculture dans la province de la Colombie-Britannique (CB), qui représente la plus importante production de saumons au Canada. On manque de données précises sur l'utilisation d'antimicrobiens dans le reste du secteur de l'aquaculture canadien, mais pour la mariculture du saumon, on peut considérer que les données de la CB comme

²²Sternberg, S. 1999. Antimicrobial resistance in bacteria from pets and horses. Acta vet. Scand. Suppl.:92: 37-50. Le *Staphylococcus aureus* est un exemple du type de bactéries qui peuvent se transférer facilement des animaux de compagnie aux humains et vice versa.

²³Oughton, M., Dick, H, Willey, BM, McGeer, A, et DE. Low. 2001. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a cause of infections in domestic animals: evidence for a new humanotic disease? Réseau canadien de surveillance des bactéries. Bulletin, avril 2001.

²⁴On a obtenu ces données du Ministry of Agriculture, Fisheries and Food de la Colombie-Britannique, par l'entremise le Consortium sur la santé du saumon et Pêches et Océans Canada.

représentatives.

- 31) Les agents antimicrobiens utilisés en aquaculture restent ordinairement dans un environnement ouvert et peuvent s'écouler en dehors des installations de production dans des plans d'eau libre ou des systèmes d'égout, où ils peuvent interagir également avec d'autres contaminants de l'environnement²⁵.

RAM associée à l'utilisation de bactéricides, de désinfectants, d'antiseptiques dans des produits de grande consommation

- 32) Le terme «antimicrobien» est mal défini dans la réglementation des produits de grande consommation. Des entreprises ont trouvé que les consommateurs réagissaient bien à des produits présentés comme des «antimicrobiens», des «antibactériens», etc. Cette culture de la propreté des surfaces conduit à une utilisation fréquente d'agents antimicrobiens dans le contexte communautaire, en exposant les microbes à des niveaux accrus d'agents antimicrobiens et au développement ultérieur de la résistance.
- 33) On se préoccupe de plus en plus du fait que l'utilisation de bactéricides, de désinfectants et d'antiseptiques à domicile, dans les installations communautaires et de soins de santé (dans les accessoires de nettoyage, les produits d'hygiène personnelle, etc.) et l'ajout de ces agents dans les produits d'entretien courant²⁶ augmentent la pression sélective sur les bactéries pour développer la résistance à ces agents.
- 34) La préoccupation croissante de la RAM concernant l'utilisation des bactéricides, des désinfectants et des antiseptiques est associée à leur potentiel d'induire l'expression de gènes de RAM, qui encodent les pompes d'expulsion²⁷ de plusieurs médicaments ou leurs régulateurs. Ce mécanisme cause presque toujours la résistance à une grande diversité d'agents antimicrobiens, surtout pour ce qui est de *E. coli*, *Salmonella*,

²⁵Benbrook, CM. 2002. Antibiotic drug use in U.S. aquaculture. Rapport de l'Institute for Agriculture and Trade Policy (IATP). Northwest Science and Environmental Policy Center. Sandpoint Idaho. 20 pp.

²⁶Des exemples de produits de grande consommation qui contiennent des agents antimicrobiens comprennent des sous-vêtements (p. ex. le triclosan), des savons ou des détergents pour les mains et le ménage, des nettoyants ménagers (phénols), le liquide lave-glace, des planches à découper (chlore), du sirop contre la toux (huile de pin), du dentifrice, des vêtements pour bébé, du linge de lit, des oreillers, des jouets, des berceaux, des chaises hautes, des produits de conservation du bois, des mouchoirs et des germicides.

²⁷Des larges systèmes spécifiques à un substrat qui servent à rejeter activement des agents antimicrobiens hors des cellules des bactéries et à rendre inefficaces les agents antimicrobiens.

Pseudomonas spp. et autres espèces bactériennes²⁸.

RAM associée à la contamination de l'environnement par des agents antimicrobiens ou des ORA

- 35) La libération délibérée dans l'environnement d'organismes génétiquement modifiés (OGM) qui contiennent des marqueurs de la RAM d'importance clinique et vétérinaire peut poser un risque de transfert de gènes des OGM et de leurs produits alimentaires aux microorganismes intestinaux ou à d'autres microorganismes dans l'environnement.
- 36) L'élimination inadéquate d'agents antimicrobiens par le déversement et le nettoyage peut promouvoir l'augmentation de la RAM de pathogènes et de commensaux dans l'environnement naturel.
- 37) Les applications industrielles de produits chimiques (p. ex. les métaux lourds) et d'agents antimicrobiens dans le calfeutrage, les tissus, les matériaux de construction, la peinture, etc., peuvent contaminer l'air, le sol et l'eau, en contribuant au développement de la RAM des organismes présents dans l'environnement.
- 38) L'utilisation industrielle et privée des antimicrobiens et l'écoulement des pulvérisations antimicrobiennes utilisées pour les plantes alimentaires et non alimentaires peuvent contribuer à la RAM des bactéries et à la propagation d'ORA.
- 39) Les boues et les eaux d'égout brutes et traitées contiennent des organismes RAM de sources humaines et animales, et des résidus antimicrobiens d'agents antimicrobiens métabolisés ou rejetés de manière inadéquate peuvent contribuer à accroître la RAM.
- 40) Les vecteurs fauniques, p. ex., les souris, les oiseaux, les insectes, etc., se nourrissent de cultures traitées et propagent des agents antimicrobiens ou des organismes résistants.

RAM associée à l'utilisation d'antimicrobiens en agriculture

²⁸Randall, LP, Woodward, MJ. 2001. Multiple antibiotic resistance (mar) locus in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *Appl. Environ. Microbiol.* 67: 1190-1197; Levy, SB. 1998. The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*, mars p. 46-53; Moken, MC, McMurry, LM et SB Levy. 1997. Selection of multiple-antibiotic resistant (Mar) mutants of *Escherichia coli* by using the disinfectant pine oil: roles of the *mar* and *acrAB* loci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 2770-2772; . Moken *et al.* coll. 1997 ont signalé que des mutants d'*E. coli* choisis pour leur résistance au désinfectant à l'huile de pin ou à un produit d'entretien contenant de l'huile de pin, ont aussi montré une résistance à une grande variété d'antibiotiques, dont la tétracycline, l'ampicilline, le chloramphénicol et l'acide nalidixique.

- 41) On estime que moins de 0,5 p. 100 du total des antimicrobiens utilisés aux États-Unis est utilisé en agriculture des plantes pour le traitement de maladies bactériennes²⁹. La plupart des antimicrobiens, comprenant surtout de la streptomycine et de l'oxytétracycline, servent à lutter contre des maladies bactériennes de fruits de verger. Environ 25 000 livres (11 339 kg) et 13 700 livres (6 214 kg) d'ingrédients actifs de streptomycine et d'oxytétracycline respectivement sont utilisés annuellement aux États-Unis³⁰.
- 42) Une résistance aux agents antimicrobiens, surtout à la streptomycine, a été trouvée dans plusieurs bactéries pathogènes des plantes, mais on n'a pas trouvé de résistance à l'oxytétracycline en agriculture des plantes³¹.
- 43) L'utilisation d'agents antimicrobiens, comme les stérilisants, les désinfectants, le cuivre et d'autres métaux lourds pour tuer les bactéries des plantes peut aussi contribuer au développement de la RAM³².
- 44) On convient généralement que l'ampleur de l'utilisation d'antimicrobiens pour les plantes est faible en comparaison du volume utilisé chez les humains et pour l'élevage³³.

RAM associée au déplacement mondial d'organismes résistants aux médicaments

- 45) On a déterminé que les déplacements internationaux de produits, d'animaux et de personnes constituaient un facteur de développement de la RAM. En reconnaissant ce fait comme un problème mondial, les organisations internationales, comme l'OMS, ont préconisé des stratégies harmonisées pour s'occuper du problème de la résistance aux

²⁹ McManus, P. 2000. Antibiotic use and microbial resistance in plant agriculture. *ASM News* 66(8): 448-449.

³⁰ National Agricultural Statistics Service. 1996. Agricultural chemical usage, 1995. *Fruits Summary*, n° 96172. U.S. Department of Agriculture.

³¹ McManus, P. Antibiotic use and microbial resistance in plant agriculture. *ASM News* 66(8): 448-449.

³² Antimicrobial resistance: an ecological perspective. 1999. Rapport du colloque de l'American Academy of Microbiology qui a eu lieu du 16 au 18 juillet 1999, à San Juan, à Puerto Rico

³³ McManus, PS, Stockwell, VO, Sundin, GW, et A. L. Jones. 2002. Antibiotic use in plant agriculture. *Ann.. Rev. Phytopathol.* 40: 443-465.

antimicrobiens³⁴.

³⁴Stratégie mondiale de l'OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens, 2001. Disponible en direct à http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm.

II. DÉTERMINATION DES ENJEUX

Évaluer les risques

A. Un manque de connaissance à propos de la RAM

- 46) Il existe d'importantes lacunes dans les connaissances concernant la RAM au Canada, ce qui affecte la capacité d'évaluer les risques et de prévoir les effets éventuels de la résistance sur la santé publique. Le manque de données de recherche et de surveillance sur l'utilisation des antimicrobiens et sur la RAM affecte sérieusement l'évaluation des risques pour la santé, associés à l'apparition et à la propagation des organismes résistants aux antimicrobiens.
- 47) **Recherche actuelle**
- Plusieurs projets de recherche sur la RAM sont en cours au niveau international.
 - Santé Canada est engagée ou bien collabore sur un certain nombre de projets de recherche avec des organisations et des experts Canadiens pour évaluer l'association entre l'utilisation d'antimicrobiens et la RAM, et pour évaluer les aspects génétiques et microbiologiques de la résistance et leurs effets sur la santé humaine (voir l'annexe II).
- 48) **Sous questions**
- Une recherche de base est nécessaire dans presque tous les domaines, dont les suivants :
 - l'association entre tous les aspects de l'utilisation des antimicrobiens et le développement de la résistance chez les humains;
 - le transfert des organismes résistants aux antimicrobiens entre les animaux (destinés à l'alimentation et de compagnie) et les humaines et vice versa;
 - les mécanismes moléculaires et cellulaires du développement de la résistance;
 - la résistance et les liens avec la virulence³⁵.

³⁵Helms, M, Vastrup, P, Gerner-Smidt, P Mølbak, K. 2002. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. Emerg. Infect. Dis. 8: 490-495.

- le développement de tests de diagnostic rapides;
 - l'élaboration de nouveaux produits (de nouveaux agents antimicrobiens, de thérapies de remplacement et de vaccins).
- d'autres priorités de recherche ressortiront de futures considérations et des évaluations des questions clés.

B. Risque³⁶ associé à la RAM

- 49) L'apparition de la résistance aux médicaments a compliqué le traitement des infections causées par des bactéries, des virus, des champignons et des protozoaires.
- 50) Au Canada, ainsi que dans d'autres pays, les patients sont de plus en plus infectés par des organismes résistants aux antimicrobiens, y compris les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Des exemples de bactéries résistantes aux antimicrobiens cliniquement importants comprennent notamment le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), le *Streptococcus pneumoniae* résistant aux médicaments, la *Salmonella* multirésistante et la *Neisseria gonorrhoea* résistante aux antibiotiques³⁷ (annexe III).
- 51) La résistance bactérienne à plusieurs agents antimicrobiens représente la plus grande menace pour le traitement des bactéries infectieuses.

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)

- 52) Le SARM est une cause commune croissante de maladies au Canada. La première éclosion était en 1981. Des éclosions occasionnelles ont été rapportées dans des hôpitaux à travers le Canada. On a également reconnu le SARM comme une cause d'infections chez plusieurs animaux

³⁶La probabilité qu'un événement particulier indésirable se produise pendant une période donnée. En tant qu probabilité, au sens de la théorie statistique, un risque obéit à toutes les lois formelles de combinaison des probabilités. Explicitement ou implicitement, elle doit toujours particulier ou d'un ensemble d'événements et, le cas échéant, doit faire référence à une exposition à un danger dont on spécifie le volume ou l'intensité, le début ou la durée. (Warner, F. 1992. Risk: analysis perception and management. Report of a Royal Society Study Group, The Royal Society. Londres. p. 1-12.)

³⁷Conly, J. 2002. Antimicrobial resistance in Canada. Can. Med. Assoc. J. 167: 885-891.

domestiques (populations canine, bovine et équine)³⁸.

- 53) Le taux d'incidence du SARM au Canada est passé de 0,46 cas pour 1 000 admissions dans les hôpitaux en 1995 à 4,12 cas pour 1 000 admissions en 1999³⁹. En Ontario seulement, le nombre de malades colonisés ou infectés par le SARM est passé de 1 400 cas environ en 1995 à plus de 9 000 en 2000, mais on a observé une réduction de 18 p. 100 du nombre de cas de SARM en Ontario entre 2000 et 2001⁴⁰.
- 54) Au niveau international, plus de 95 p. 100 des malades dans le monde infectés par *S. aureus* ne réagissent pas aux agents antimicrobiens de première ligne. Étant donné que *S. aureus* est la cause la plus courante d'infections nosocomiales, le développement du SARM a de graves conséquences pour la santé publique. Même si l'on peut traiter les infections causées par le SARM avec un autre médicament antimicrobien, la vancomycine, il est important de préciser que la résistance à la vancomycine est aussi en train d'émerger. Un des plus grands risques pour la santé est le transfert de la résistance à la vancomycine au *Staphylococcus aureus* et surtout au *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), étant donné que la résistance à la vancomycine est transférable à partir de l'espèce *Enterococcus*.

Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)

- 55) Les entérocoques sont nombreux et colonisent très couramment le tube digestif des humains et des animaux. De ce fait, la population humaine porteuse est très élevée. Les espèces d'entérocoques sont intrinsèquement résistantes à une grande variété d'antibiotiques. Les résultats pour la santé humaine sont encore imprécis, mais le transfert de la résistance (transposon, gènes *van* à médiation plasmidique) à d'autres organismes pathogènes représente une importante préoccupation pour la santé.
- 56) Le développement de la résistance à la vancomycine et des éclosions d'infections aux entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ont été

³⁸Oughton, M. Dick, H. Willey, BM, McGreer, A. Low, DE. 2001. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a cause of infections in domestic animals: evidence for a new humanotic disease? Réseau canadien de surveillance des bactérioses (RCSB). Bulletin, avril 2001.

³⁹Simor, AE, Ofner-Agostini, M, Bryce, E, Green, K, McGeer, A, Mulvey, M, Paton, S. et le Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales de Santé Canada. The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. Can. Med. Assoc. J. 165(1): 21-26.

⁴⁰Réseau canadien de surveillance des bactéries, SARM et ERV - l'expérience de l'Ontario. 2002. Bulletin numéro 1, mai.

rapportés. Même si le nombre de cas d'entérocoques résistants à la vancomycine est en déclin au Canada depuis 1988, le nombre de cas d'ERV est passé de moins de 100 en 1995 à plus de 400 en 2000 (Réseau canadien de recherche sur les bactéries).

- 57) La menace d'infection par l'ERV est particulièrement grave pour les malades déjà immunodéfectifs.

Streptococcus pneumoniae résistant aux médicaments

- 58) Chaque année, au Canada, le *Streptococcus pneumoniae* est responsable de 5 000 cas d'infections de la circulation sanguine, de 700 000 cas d'infections de l'oreille moyenne et de 125 000 cas de pneumonie entraînant une hospitalisation. Il existe des preuves d'une augmentation de la résistance du *S. pneumoniae* aux fluoroquinolones⁴¹. Des études de surveillance ont aussi montré une apparition croissante de *S. pneumoniae* multirésistants aux antibiotiques⁴².

Salmonella multirésistante aux médicaments

- 59) La *Salmonella* est bien connue comme cause prédominante de maladies d'origine alimentaire.
- 60) Divers sérotypes de *Salmonella* sont couramment isolés des animaux et des humains. Les sérotypes de *Salmonella* isolés des animaux ont des degrés divers de résistance aux agents antimicrobiens.
- 61) L'incidence de la *S. typhimurium* résistant semble en hausse et le nombre de médicaments auxquels il résiste avec succès va aussi en augmentant. Plus d'un tiers des cas de *S. typhimurium* concernent une souche de la bactérie multirésistante (MDR).
- 62) La *S. typhimurium* reste très persistante dans l'environnement et est souvent transmise des animaux aux humains, par l'entremise de la chaîne alimentaire. Le fumier du bétail et des porcs infectés peut répandre la contamination par les cultures vivrières et l'approvisionnement en eau. L'exposition environnementale représente donc un problème important.
- 63) On peut séparer la *S. typhimurium* en un certain nombre de lysotypes. La *S. typhimurium* DT104 est très souvent multirésistante aux

⁴¹Low, DE. 2001. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Bulletin du Réseau canadien de surveillance des bactéries (RCSB). avril..

⁴²Données fournies par le Réseau canadien de surveillance des bactéries (RCSB).

antimicrobiens, on l'isole souvent du bétail et des porcs et elle constitue une cause courante de salmonellose d'origine alimentaire chez les humains.

- 64) On a fait un lien entre le développement de maladies causées par la *S. typhimurium* DT104 et l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux⁴³.

Neisseria gonorrhoeae résistante aux antibiotiques

- 65) Au Canada, l'incidence des infections par la *N. gonorrhoeae* est tombée de 134,7 cas sur 100 000 personnes (35 287 cas) en 1986, à 20,2 cas sur 100 000 (6 222 cas) en 2000. Ce déclin spectaculaire des infections par la *N. gonorrhoeae* est dû en partie attribuable à des méthodes diagnostiques améliorées, à de meilleurs programmes d'éducation, à une surveillance accrue et à la recherche des contacts et à la disponibilité de thérapies antimicrobiennes à dose unique pour le traitement.
- 66) Le traitement à dose unique actuellement recommandée pour les jeunes et les adultes atteints de gonorrhée est de 400 mg de céfixime par voie orale ou de 125 mg de ceftriaxone par injection IM ou de 500 mg de ciprofloxacine par voie orale ou de 400 mg d'ofloxacine par voie orale. Ces thérapies sont plus coûteuses (allant de 5 \$ à 8 \$ par traitement) que l'ancien traitement à la pénicilline ou à la tétracycline (coûtant environ 1 \$ par traitement).
- 67) Cependant, on remarque une tendance croissante à la résistance au carbostyryle de la *N. gonorrhoeae* dans différentes parties du monde, surtout en Extrême-Orient. Le nombre de souches résistantes de la ciprofloxacine isolées au Canada, importées surtout de l'étranger, a augmenté de 1994 à 1999. En 1999, le nombre de cas de résistance à la ciprofloxacine signalés a augmenté de 170 p. 100 par rapport à 1997. Puisque le traitement antimicrobien constitue une intervention importante pour cette maladie traitable, le Laboratoire national pour les maladies transmises sexuellement (LNMTS) surveille la sensibilité des souches de la *N. gonorrhoeae* pour assurer l'efficacité du traitement utilisé.
- 68) **Mesures en place pour lutter contre la RAM**

⁴³ Glynn, MK, Reddy, S, Fiorentino, T. *et al.* 1998. Antimicrobial agent use increases infections with resistant bacteria: a FoodNet case-control study of sporadic, multi-resistant *S. typhimurium* infections, 1996-1997. Dans le programme et les résumés de la 36^e assemblée générale annuelle de l'Infectious Disease Society of America, qui a eu lieu du 12 au 15 novembre 1998, à Denver, au Colorado. Alexandria, Virginia: Infectious Diseases Society of America, 1998:84, résumé 52.

- ❑ Mesures de prévention des infections et lignes directrices pour prévenir la transmission (guides de Santé Canada, guide de prévention des infections à l'intention du personnel travaillant dans les établissements de santé, comité directeur chargé de l'élaboration des guides de prévention des infections, guide de prévention des infections : La santé au travail dans le domaine de la santé, guide sur l'utilisation judicieuse de la vancomycine, lignes directrices pour l'évaluation de la sensibilité aux antimicrobiens et le signalement des cas)
- ❑ Système de surveillance nationale (Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales, la section des infections nosocomiales et du typage moléculaire du Bureau de microbiologie de Santé Canada à Winnipeg; le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose; le Réseau canadien de surveillance des bactéries; le Réseau national de surveillance des laboratoires sur la sensibilité de la *N. gonorrhoeae*; le Comité canadien de l'épidémiologie hospitalière, etc.)
- ❑ Processus d'élaboration d'une politique sur la *Salmonella typhimurium* DT104
- ❑ Lysotypie et détermination du spectre de la résistance aux antibiotiques⁴⁴
- ❑ Recherche
- ❑ Programmes d'éducation

69) **Sous questions**

- ❑ Les facteurs du risque de contracter une maladie par opposition aux coûts d'éducation et de traitement
- ❑ Liens épidémiologiques
- ❑ Élaboration de méthodes moléculaires pour la surveillance des gènes de résistance aux antibiotiques
- ❑ L'insuffisance des mesures actuelles

⁴⁴La lysotypie et la détermination du spectre de résistance aux antibiotiques (type-R) se font au Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Winnipeg et au Laboratoire de référence de la *Salmonella* de l'Office International des épizooties (OIE) à Guelph.

III. DÉTERMINATION DES ENJEUX

ÉLABORER DES STRATÉGIES ET LES POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES

Il faut tenir compte d'un large éventail de problèmes en élaborant des stratégies et des politiques de gestion des risques pour la RAM.

Les problèmes recensés ci-après sont fondés sur la compréhension actuelle de la RAM. Les évaluations des risques encourus peuvent aider à faire la lumière sur d'autres questions clés.

Certains problèmes sont du ressort de Santé Canada, d'autres relèvent de la responsabilité d'autres partenaires.

70) **Système de santé**

- La capacité de prévoir et de prévenir la menace que représentent les pathogènes résistants aux antimicrobiens et d'y réagir de manière opportune
- La capacité de prévenir l'apparition de microorganismes résistants aux médicaments antimicrobiens disponibles
- La capacité de lutter contre des éclosions causées par des organismes résistants aux antimicrobiens chez les humains
- La capacité de diagnostiquer, de traiter et de suivre des infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens
- La capacité de traiter les patients sans disposer de médicaments antimicrobiens efficaces
- La capacité de former des médecins, des infirmières et des infirmiers et d'autres fournisseurs de soins de santé
- La capacité d'éduquer les patients et les familles concernant la RAM des bactéries causant des maladies
- Une communication efficace des risques aux personnes les plus touchées ou concernées du grand public
- La capacité de faire participer le public aux processus de gestion des risques et de prise de décisions stratégiques

71) **Système agricole**

- La capacité d'éduquer les vétérinaires, les éleveurs, les agriculteurs et les pharmaciens
- La capacité de diagnostiquer et de traiter les infections des animaux causées par des organismes résistants aux antimicrobiens
- La capacité de lutter contre les foyers de maladies d'origine

animale causées par des organismes résistants aux antimicrobiens

- Les effets sur la santé des animaux
- Les coûts et les avantages éventuels pour les agriculteurs, les producteurs et les industries pharmaceutiques

72) **Éthique**

- Le public confiant que des mesures seront prises pour aborder le problème
- La prévention des préjudices
- Le droit qu'a le public de savoir
- L'étiquetage des produits antimicrobiens ou antibactériens

73) **Responsabilité**

- La responsabilité des fournisseurs de soins de santé
- La responsabilité des entreprises pharmaceutiques en santé humaine et animale
- La responsabilité des agriculteurs (éleveurs)
- La responsabilité de Santé Canada en tant qu'organisme de santé publique et de réglementation
- Les travailleurs de la santé et les établissements ont des responsabilités fiduciaires et juridiques pour lutter contre l'apparition d'organismes résistants aux antimicrobiens
- Le partage des renseignements, les rôles de propriétaire et de gérance des détenteurs de renseignements
- La clarté des rôles et des responsabilités dans le processus décisionnel
- La compréhension par le public des rôles et des responsabilités dans le processus décisionnel

74) **Environnement physique**

- L'élimination des agents antimicrobiens (changements technologiques et réintroduction d'organismes)
- L'élimination inadéquate d'agents antimicrobiens, comme en jetant des médicaments inutilisés dans les toilettes
- Les effets environnementaux (sur les animaux, les plantes, les sols, l'eau, l'air) du rejet des antimicrobiens dans l'environnement
- Les effets environnementaux du rejet des fèces ou des carcasses d'animaux infectés par des organismes résistants aux antimicrobiens
- Le rejet d'agents antimicrobiens par l'épandage de fumier ou de biosolides (eaux usées sanitaires) comme engrais en agriculture
- Le rejet d'agents antimicrobiens provenant d'eaux usées sanitaires par le déversement d'effluents des stations d'épuration des eaux

d'égout

- Les stations d'épuration des eaux d'égout peuvent ne pas tuer ou éliminer les ORA, de sorte qu'ils entrent dans l'eau qui entrera dans les tuyaux des prises d'eau en aval, sans être éliminés là non plus

75) **Environnement social**

- Les effets éventuels sur les familles et les collectivités
- Les effets sur certaines sous populations
- Les effets sur divers milieux sociaux et sanitaires, comme les soins de jour et les installations de soins de santé
- La méfiance à l'égard des politiques et des stratégies du gouvernement pour lutter contre l'apparition et la propagation de la RAM
- L'effet éventuel sur le traitement des patients infectés par des organismes résistants aux antibiotiques

76) **Perception du public**

- La perception du public concernant la RAM
- Le rôle des médias en façonnant la perception du public
- La crainte de l'apparition de maladies causées par des super-bactéries
- La crainte d'une incapacité prolongée causée par des infections d'organismes résistants aux antibiotiques
- La méfiance envers le gouvernement en ce qui concerne la protection de la santé et envers les systèmes établis pour réduire et gérer les risques pour la santé

77) **Mode de vie et pratiques personnelles de santé**

- Les effets sur l'utilisation de produits dérivés d'animaux traités aux antibiotiques
- Les effets éventuels sur les soins des animaux de compagnie
- Les effets éventuels sur l'utilisation de produits d'hygiène personnelle (cosmétiques, antiseptiques pour les mains, etc.)

78) **Économie de la santé**

- Le classement par ordre de priorité des questions relatives à la santé, l'équilibrage de la concurrence entre les besoins en matière de santé et les ressources limitées et la mise en facteur des incertitudes concernant les risques théoriques par opposition à d'autres risques mieux compris
- Les effets économiques éventuels résultant du fait de ne pas mettre

en place des mesures suffisantes, et les coûts à long terme rattachés à l'apparition et à la propagation de la RAM

- Les effets éventuels sur l'emploi et les revenus
- Les coûts en regard des avantages et les effets des options de traitement et de prévention et d'autres analyses comparatives et options
- Les coûts des médicaments antimicrobiens efficaces (c.-à-d. que la RAM peut entraîner l'utilisation d'agents antimicrobiens plus coûteux)
- La situation éventuelle si un manque de médicaments antimicrobiens survenait
- Des médicaments de remplacement pour faire face aux manques de médicaments
- Un manque d'incitatifs pour les fabricants de médicaments en vue de chercher de s médicaments de remplacement (c.-à-d., la recherche de traitements de substitution)

79) **Autres considérations**

- Des mesures pour réduire le risque d'exposition à la RAM peuvent accroître les risques pour d'autres sous populations
- Des éclaircissements sur les conséquences et les liens respectifs concernant d'autres problèmes de santé
- L'importance de la cohérence en matière de politiques et de pratiques au sein des différentes compétences au Canada
- L'importance de la collaboration internationale pour réduire les risques posés aux Canadiennes et aux Canadiens par la RAM
- La santé et le bien-être des animaux
- Les effets des mesures d'atténuation ainsi que des approches pour empêcher la RAM (p. ex. les conséquences des mesures prises pour retirer des médicaments)
- Les effets économiques éventuels sur les agriculteurs et les industries (sociétés de produits pharmaceutiques pour la santé humaine et animale)
- Les coûts et les avantages éventuels liés à la fabrication de produits antimicrobiens (produits grand public et médicaments d'ordonnance, désinfectants ménagers, antiseptiques et cosmétiques)
- Coûts et avantages éventuels pour les consommateurs.
- Les conséquences éventuelles sur les exportations, les importations et les relations commerciales avec d'autres pays
- La perception du risque peut entraîner une stigmatisation des produits, des technologies et des lieux
- Des questions politiques (p. ex., le commerce)
- Les obligations du Canada en vertu d'accords commerciaux internationaux

**Liste des agents antimicrobiens, antibactériens, anti-infectieux
qui contribuent au développement de la RAM**

- antibiotiques
- antiviraux
- antifongiques
- probiotiques
- myxobactéricides
- désinfectants de surfaces dures et produits d'hygiène
- produits de préservation du bois (teintures résistantes, anti-tache, menuiserie et remédiateur)
- produits de préservation des matériaux (additifs des carburants, conservateurs des fluides de travail des métaux, peinture antisalissure)
- bactéricides des piscines
- fongicides pour lutter contre les maladies des plantes
- bactéricides des cultures

Projets canadiens de recherche et de surveillance se rapportant à la RAM et à l'utilisation dans la production vivrière

Projets concernant la résistance d'espèces multiples ou générale

Surveillance de la résistance aux antimicrobiens dans les secteurs de l'agroalimentaire et de l'aquaculture.

Santé Canada (A. Deckert et R. Irwin) - Nouveau projet

Vérification de la résistance aux antimicrobiens à l'appui du système national de surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens en agroalimentaire et en aquaculture. (A. Deckert, A. Muckle, P. Michel, C. Poppe, R. Irwin et E. Mann) - Nouveau projet

Epidemiology & evolution of enterobacteriaceae infections in humans & domestic animals. Wellcome Trust International Partnership Research Award in Veterinary Epidemiology,. University of Guelph (S. McEwen), Santé Canada (R. Johnson et C. Poppe) - En cours

National integrated surveillance of priority foodborne pathogens - AMR *Salmonella* contamination in meat sampled under HACCP. Santé Canada (P. Michel, M. Champagne, A. Muckle, A. Deckert, R. Irwin, Elroy Mann, L.Gour, et coll.) - En cours

Information infra-structure supporting the integration of food, animal, environment & human surveillance data. Santé Canada (E. Mann, et F. Pollari), University of Guelph (B. McEwen et J. Odumeru), ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario (MAAAR) (P. Johnson) - En cours

Program to monitor antimicrobial resistance in bacteria isolated from animals and food in Québec. MAPAQ (M. Nadeau, G. Côte, H. Bergeron, G. Lamontagne et R. Higgins) - En cours

Antimicrobial resistance of *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from hog, beef and chicken carcass samples from provincially inspected abattoirs in Ontario. University of Guelph (J. Odumeru et B. McEwen), MAAAR, (B. McNab), Santé Canada (C. Poppe et R. Irwin) - En cours

Antimicrobial resistance among food isolates of *Campylobacter* spp. identified during outbreak investigations in Ontario. Santé Canada (J. M. Farber, D. Medeiros, G. Sanders, J. Austin, C. Graham, J. Sattar, et J. Hockin), Service de santé de la région d'Ottawa-Carleton, ministère de la Santé de l'Ontario - En cours

Development of Alberta integrated antimicrobial resistance surveillance program. Food Safety Division, Alberta Agriculture Food and Rural Development (A. Rajic, K. Manninen et coll.) Santé Canada (A. Deckert) - Proposition soumise

Multi-provincial *Salmonella typhimurium* case control study. Health Canada (K. Doré), Alberta

Health and Wellness, Northern Alberta and Southern Alberta Provincial Laboratories of Public Health, British Columbia Centre for Disease Control, ministère de la Santé et des Soins de longues durées de l'Ontario, Saskatchewan Provincial Laboratory et le LLCM - En cours

Projets portant sur l'utilisation (y compris l'association entre l'utilisation et la résistance)

Surveillance de l'utilisation des antimicrobiens dans les secteurs de l'agroalimentaire et de l'aquaculture. Santé Canada (R. Reid-Smith et R. Irwin), University of Guelph (S. McEwen et coll.) - En cours

Recherches sur l'utilisation des antimicrobiens et la résistance à ces derniers en agroalimentaire, en aquaculture et en médecine vétérinaire. Santé Canada (R. Reid-Smith) - Nouveau projet

Surveillance of antimicrobial use by B.C. feed mills. BCMAFF (M. Wetzstein), Santé Canada (R. Irwin et R. Reid-Smith), Centre for Coastal Health (E. Sifton) - En cours

Projets portant sur la résistance moléculaire

Factors affecting transfer of genes encoding multiple antibiotic resistance to *Salmonella typhimurium* DT 104. projet financé par l'ILSI, Santé Canada (C. Poppe, A. Muckle, K. Ziebell), University of Guelph (S. McEwen et J. Prescott) MAAAR (D. Alves) - En cours

Epidemiological typing of *Campylobacter* clinical, food and environment isolates used pulsed-field gel electrophoresis. Santé Canada (J. M. Farber) - En cours

Les aspects génétiques de la résistance aux microbiens et de la virulence de *Salmonella* isolées chez les animaux et des humains. Santé Canada (C. Poppe) - En cours

Projets portant sur la résistance chez les bovidés

Antimicrobial sensitivity of HACCP isolates from federally inspected slaughter plants in Alberta, Saskatchewan and Ontario. J. Van Donkersgoed, Alberta Agriculture Food and Rural Development (K. Manninen), University of Guelph (S. McEwen), VIDO (A. Potter), Santé Canada (R. Irwin) - En cours

Projets concernant l'utilisation (y compris l'association entre l'utilisation et la résistance)

L'utilisation d'antimicrobiens dans l'industrie ontarienne du bœuf. Financé par l'OCA et le MAAAR, University of Guelph (C. Bair, S. McEwen, W. Martin et M. Griffiths), Santé Canada (R. Irwin et R. Reid-Smith) - En cours

Antimicrobial resistance in selected bacteria of beef cattle and associated with on-farm antimicrobial use. University of Guelph (S. McEwen, M. Archambault, B. McEwen), Santé Canada (R. Reid-Smith, C. Poppe) MAAAR (D. Alves, B. McNab) - Nouveau projet

Projet concernant la résistance chez le porc

The use of virginiamycin and tylocin as growth promoters in pigs and the occurrence of streptogramin and macrolide resistant enterococci in pigs and humans. Santé Canada (C. Poppe), University of Guelph (S. McEwen, H. Akwar) - En cours

Salmonella spp. in finishing pigs in Alberta: bacteriological and serological prevalence, serotype distribution, antimicrobial resistance profiles and risk factors. Food Safety Division, Alberta Agriculture Food and Rural Development (A. Rajic, J. Keenlside, M. Mc Fall, J. Wu, K. Manninen), University of Guelph (S. McEwen), Santé Canada (A. Deckert) - En cours

National Integrated Surveillance Pilot Project of Priority Foodborne Pathogens - AMR resistant Salmonella in Pigs at Slaughter in Quebec. Santé Canada (M. Champagne, P. Michel, R. Irwin, A. Deckert), Université de Montréal (S. Quessy) - En cours

Projets concernant l'utilisation (y compris l'association entre l'utilisation et la résistance)

Use of antimicrobials in 90 large swine operations in Alberta. Food Safety Division, Alberta Agriculture Food and Rural Development (A. Rajic, J. Keenlside, K. Manninen), University of Guelph (S. McEwen), Santé Canada (A. Deckert, R. Reid-Smith) - En cours

Projets portant sur la résistance de la volaille

Campylobacter infection in employees at a poultry plant in Ontario. Santé Canada (P. Buck, P. Sockett, F. Rodgers, D. Woodward, C. Griffi), Perth District Health Unit (S. Tamblyn) - Projet éventuel, proposition acceptée

La présence de *Campylobacter jejuni* et de *Campylobacter coli* chez les humains et dans les produits de volaille vendus au détail dans une région géographique définie de l'Ontario. Santé Canada (A. G. Valdivieso, Deckert.A., Reid-Smith, R., Irwin, R.), CPCMI (K. Doré, P. Buck) - Nouveau projet

Determination of the prevalence of *Campylobacter jejuni* in broiler chickens at slaughter. Alberta Agriculture Food and Rural Development (M. Vanderkop, M. McFall, O. Sorensen) - En cours

Projets concernant la résistance dans l'environnement

Microbial diversity and antibiotic resistance in surface and ground water from the Oldman River Basin. University of Lethbridge et Alberta Agricultural Research Institute (J. Thomas, J. Buryns), Santé Canada (P. Michel) - Proposition soumise

Environmental impact of manure handling practices and relationship to use of antimicrobials in livestock and poultry. AAC, Direction générale de la recherche, (E. Topp), University of

Guelph (S. McEwen), ESWE, Germany (T. Ternes) - En cours

Projets portant sur la résistance en aquaculture

Prevalence of antimicrobial resistance and drug residues in B.C. aquaculture and wild salmon and in related shellfish. Santé Canada (X. Jia, C. Stephen, J. - Y. D'Aoust, R. Irwin), B.C. aquaculture and wild salmon industries, Pêches et Océans Canada, B.C. Ministry of Agriculture and Food, Agence canadienne d'inspection des aliments.- En cours

Projets concernant la résistance chez les animaux de compagnie

Patterns over time of antimicrobial drug resistance in bacteria from companion animals. University of Guelph (J. Prescott, B. Hanna, K. Drost), Santé Canada (R. Reid-Smith) - Analyse et manuscrit en préparation

Projets concernant l'utilisation (y compris l'association entre l'utilisation et la résistance)

Self-reported factors affecting antimicrobial decision making in companion animal practitioners. Santé Canada (R. Reid-Smith), University of Guelph (B. Bonnett, C. Strutt, N. Rinkardt), Queen's University (D. Ford, R. Zoutmann) - En cours

Use of "top-shelf" antimicrobials in veterinary teaching, referral and emergency hospitals. Santé Canada (R. Reid-Smith), University of Guelph (J. Prescott, B. Hanna) - En cours

Évaluation des risques

Analyse des risques pour la santé humaine de l'utilisation d'antimicrobiens et de la résistance à ces derniers dans les secteurs de l'agroalimentaire et de l'aquaculture. University of Guelph (C. Bair, S. McEwen, W. Martin), Santé Canada (R. Irwin, R. Reid-Smith) - En cours

Solutions de rechange

Recherche sur les probiotiques. Santé Canada, Bureau des dangers microbiens (M. Kalmokoff), Programme des produits thérapeutiques (M. Hefford, T. Seere)

Projets concernant la résistance chez les humains

Baseline study on the incidence, etiology and burden of illness due to infectious gastroenteritis in Canada - NSAGI. Santé Canada (K. Doré) - En cours

National enteric disease GIS initiative; spatial distribution of *Salmonella typhimurium* DT104. Santé Canada (P. Michel, A. Ravel), ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario (D. Middleton) - En cours

Programme on surveillance and control of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Shigella*, and

Vibrio cholera in the Americas. Santé Canada, projet du LLCM en collaboration avec l'OPS (F. Rodgers, D. Woodward) - En cours

Situation analysis of public health surveillance systems for capture of information on antimicrobial resistant enteric pathogens in Canada. Santé Canada (K. Doré) - En cours

New strategies for overcoming antimicrobial resistance with natural health products. University of Ottawa (J. Dillon, J. T. Arnason, A. Krantis, T. Durst), Santé Canada (B. Foster) - En cours

A strategy for examining the development of host- and anti-microbial resistance. Santé Canada (B. Foster), University of Ottawa (J. Dillon, J. T. Arnason, A. Krantis), Plant Bioactives Research Institute, Utah, États-Unis (L. Lawson) - En cours

Projets achevés

Antimicrobial resistance among bacterial isolates from food producing animals in Ontario. University of Guelph (B. McEwen, M. Archambault, N. Smart, S. McEwen), MAAAR (B. McNab, D. Alves), Santé Canada (C. Poppe, A. G. Valdivieso) - Achevé

The magnitude and distribution of drug resistance among *Salmonella* isolated from animals, foods of animal origin, and humans. Santé Canada (C. Poppe) - Achevé

Over-the-Counter (OTC) sales of antibiotics in Ontario, MAAAR (G. McBride, A. Sills). Santé Canada (R. Reid-Smith, R. Irwin) - Collecte des données achevée

National sales of antimicrobial drugs through veterinary purchasing companies for 1997 and 1998. Centre for Coastal Health (E. Sifton, C. Stephen), Santé Canada (R. Reid-Smith, R. Irwin) - Collecte des données achevée

Prevalence of resistance among *E. coli* isolated from bulls before and after treatment for bovine respiratory disease. University of Guelph (S. McEwen, W. Martin.), Santé Canada (C. Poppe) - Achevé

Associations among therapeutic and in-feed antimicrobial use and resistance in fecal commensals and pathogens of swine. Financée par le NPPC, University of Guelph (S. McEwen), Santé Canada (C. Poppe) - Achevé

Prevalence of *Salmonella* spp. and thermophilic *Campylobacter* spp. in Alberta slaughter hogs. Food Safety Division, Alberta Agriculture Food and Rural Development (O. Sorensen, M. McFall, K. Manninen) - Achevé

Temporal changes in the microbial resistance pattern of *E. coli* isolated from pigs in Ontario. University of Guelph (S. McEwen, M. Popa), Santé Canada (C. Poppe) - Achevé

The prevalence of drug resistance among *Campylobacter* spp. isolated from chickens, turkeys, poultry meat and meat products, and from humans. Santé Canada (A. G. Valdivieso, P. Michel, R. Irwin, C. Poppe), ministère de la Santé de l'Ontario (B. Ciebin) - Achevé

A descriptive study of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella typhimurium* DT104 infections reported in Ontario. Santé Canada (M. Ford, P. Michel, K. Doré, S. Majowicz, J. Aramini, R. Ahmed, F. Rodgers, J. Wilson), ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario (D. Middleton, S. Deeks, B. Ciebin), University of Guelph (S. McEwen) - Achevé

Prudent use of antibiotics in the Ontario beef industry. University of Guelph (W. Powell, S. McEwen), Santé Canada (R. Irwin) - Achevé

Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from humans and poultry products in Ontario. Santé Canada (A. G. Valdivieso, P. Michel, R. Irwin, C. Poppe), ministère de la santé de l'Ontario (B. Ciebin), University of Guelph (S. McEwen) - Achevé

Surveys of provincial/territorial, hospital and federal stakeholders regarding current ARO surveillance and research activities and issues related to the collection and use of surveillance data. Santé Canada (K. Doré, S. Habinski, R. Poirier, R. Reid-Smith) - Achevé

Occurrence of multi-resistant *Staphylococcus aureus* in Alberta bulk milk. Alberta Agriculture Food and Rural Development (O. Sorensen, M. McFall, K. Manninen) - Achevé

Organismes pertinents résistants aux antimicrobiens pouvant avoir des effets sur le système de santé publique du Canada

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)
- *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine (SARV)
- Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)
- *Salmonella typhimurium* résistante au fluoroquinolone
- *Neisseria gonorrhoeae* multirésistante
- Tuberculose à bacilles multirésistants (tuberculose MDR)
- *Streptococcus pneumoniae* multirésistant
- *Campylobacter* multirésistant
- *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (SPRP)
- *Streptococcus pneumoniae* résistant au fluoroquinolone
- *Candida* résistant au fluconazole
- Virus grippal résistant à l'amantadine
- Virus de l'hépatite B résistant aux médicaments
- Souches du VIH résistantes aux médicaments

Règlements fédéraux et provinciaux concernant les agents antimicrobiens*

Gouvernement	Législation
Fédéral	\$ <i>Loi sur les aliments et drogues</i> et son Règlement \$ <i>Loi réglementant certaines drogues et autres substances</i> \$ <i>Loi relative aux aliments du bétail</i> et son Règlement
Alberta	\$ <i>Alberta Livestock Disease Act</i> \$ <i>Veterinary Profession Act</i>
Colombie-Britannique	\$ <i>Pharmacists Act</i>
Manitoba	\$ <i>Loi sur les pharmacies</i>
Terre-neuve et Labrador	\$ La loi actuelle est en cours d'examen
Nouveau-Brunswick	\$ <i>An Act Respecting the New Brunswick Veterinary Medical Association</i>
Nouvelle-Écosse	\$ <i>Veterinary Medical Act</i> \$ <i>Pharmacy Act</i>
Ontario	\$ <i>Loi sur les médicaments pour le bétail</i>
Ile du Prince Édouard	\$ <i>Veterinary Medical Act</i> \$ <i>Pharmacy Act</i>

Gouvernement	Législation
Québec	\$ <i>Loi sur les médecins vétérinaires</i> \$ <i>Loi sur la pharmacie</i> \$ <i>Loi sur la protection sanitaire, la sécurité et le bien-être des animaux</i>

*Adaptation du rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine de Santé Canada (disponible en direct à http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr/f_politique.html)

LISTE DES MEMBRES**Comité scientifique interministériel sur la RAM
(Octobre 2002)**

Rebecca Irwin (présidente)	Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, DGSPSP, SC
Lai King Ng (coprésident)	Laboratoire de Winnipeg, DGSPSP, SC
Lateef Adewoye (secrétariat)	Direction des médicaments vétérinaires, DGPSA, SC
Denis Allard	Agence canadienne d'inspection des aliments
Joe Banoub	Pêches et Océans Canada
Robert Charlebois	Agence canadienne d'inspection des aliments
Shiv Chopra	Direction des médicaments vétérinaires, SC
Kathryn Doré	CPCMI, DGSPSP, SC
Brenda Linke	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, SC
Manisha Mehrotra	Direction des médicaments vétérinaires, SC
Michael Mulvey	Laboratoire de Winnipeg, DGSPSP, SC
Shirley Paton	CPCMI, DGSPSP, SC
Pat Pentney	Agence canadienne d'inspection des aliments
Cornelius Poppe	Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, DGSPSP, SC
Will Robertson	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, SC
William Yan	Direction des aliments, DGPSA, SC
Vern Seligy	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, SC
Gilles Olivier	Pêches et Océans Canada

**Comité interministériel de la politique sur la RAM
(Octobre 2002)**

Diane Kirkpatrick (présidente)	Direction des médicaments vétérinaires, SC
Lateef Adewoye (secrétariat)	Direction des aliments vétérinaires, SC
David Blakey	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, SC
Marie-Josée Bolduc	Direction générale des produits de santé et des aliments, SC
Françine Brunet	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, SC
Tim Carey	Pêches et Océans Canada
Vasu Dev Sharma	Direction des médicaments vétérinaires, SC
Joseph Given	Bureau des affaires internationales et réglementaires, SC
Rebecca Irwin	Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, DGSPSP, SC
Jean Kamanzi	Agence canadienne d'inspection des aliments
Tiiu Kauri	Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, SC
Marie S Lemaire	Direction des produits de santé naturels, SC
Linda Morrison	Agence canadienne d'inspection des aliments
Kim Ostapyk	Bureau des affaires internationales et réglementaires
Shirley Paton	CPCMI, DGSPSP, SC
Raman Srivastava	Direction des politiques et de la planification stratégique, SC
Iola Price	Pêches et Océans Canada
Mary Raphael	Direction des produits thérapeutiques, SC
Annie Savoie	Agence canadienne d'inspection des aliments
	Environnement Canada
Bill Slater	Direction générale des produits de santé et des aliments, SC
Lynne Underhill	Agence canadienne d'inspection des aliments
William Yan	Direction des aliments, SC

Antibiotiques : Des substances naturelles ou synthétiques utilisées pour traiter des infections causées par des bactéries.

Bactéries commensales : On fait référence à la microflore normale qui vit sur les surfaces externes et internes des humains et des animaux en tant que bactéries commensales.

Bactéries pathogènes : Ce sont des espèces bactériennes qui peuvent provoquer des maladies chez des animaux ou des humains.

Bétail : Les animaux produits ou gardés dans un but d'élevage ou de mise en marché

Boues : Un dépôt boueux ou une matière solide précipitée produits par les processus de traitement de l'eau et d'épuration des eaux usées.

Caractère résistant : Des caractéristiques génotypiques ou phénotypiques d'une espèce bactérienne qui lui permettent de prospérer en présence d'agents antimicrobiens

Élément figuré inhérent : Comprennent les caractéristiques structurales et génotypiques des espèces bactériennes, qui leur permettent de résister aux agents antimicrobiens. Chez les bactéries Gram négatif, ces caractéristiques englobent la caractéristique de perméabilité relativement faible de la membrane externe et l'expression constitutive des protéines d'expulsion des médicaments chez certaines espèces.

Facteurs de croissance : Ce sont des agents antimicrobiens utilisés dans les méthodes d'élevage pour améliorer la production.

Gène de résistance : Des molécules d'ADN qui encodent les protéines ou les enzymes qui sont responsables de la capacité des espèces bactériennes à prospérer en présence d'agents antimicrobiens ou y contribuent.

Infection nosocomiale : Acquise dans un hôpital.

Ingrédients pharmaceutiques actifs. Les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) sont des substances pharmaceutiques actives en vrac, qui servent à la préparation des médicaments sous forme posologique.

Inoculum pour ensilage : Les inoculums pour ensilage sont des microorganismes vivants qui contribuent à la fermentation naturelle du fourrage ensilé.

Marqueur de la résistance aux antimicrobiens : Ce terme fait référence aux séquences particulières d'ADN utilisées pour sélectionner les caractères voulus dans les organismes. Les gènes de résistance aux antimicrobiens sont généralement utilisés comme marqueurs dans les

études en génie génétique.

Pathogènes d'origine alimentaire : Des pathogènes bactériens qui peuvent se transmettre des animaux aux humains par l'entremise de la chaîne alimentaire; des exemples comprennent la *Salmonella* spp. et la *Campylobacter* spp.

Pompes d'expulsion (pompes d'expulsion de plusieurs médicaments) : Des larges systèmes spécifiques à un substrat qui servent à rejeter activement des agents antimicrobiens hors des cellules des bactéries et à rendre inefficaces les agents antimicrobiens. Les pompes d'expulsion contribuent à la résistance acquise aux agents antimicrobiens en raison de la large spécificité de leurs substrats et de leur expression chez des pathogènes importants ainsi que de leur coopération avec d'autres mécanismes de résistance.

Probiotiques : Des produits qui contiennent des microorganismes viables définis en nombre suffisant pour modifier la microflore, par l'implantation ou la colonisation dans un milieu hôte (animal ou humain) et exercer des effets sanitaires bénéfiques chez celui-ci (p. ex. bactérie bifidus, lactobacilles, levure, *Aspergillus*, etc.)

Régulateur de gènes : Des facteurs cellulaires qui contrôlent l'expression des gènes, dont les gènes de résistance aux antimicrobiens.

Résistance antimicrobien : La condition dans laquelle un médicament antimicrobien devient inefficace. Le médicament ni tue ni réfrène plus la croissance d'un microbe ciblé.

Résistance croisée : Des microbes exposés à un médicament développent une résistance à d'autres antimicrobiens de la même famille. Par exemple, la résistance à la gentamicine peut être associée à la résistance à la néomycine.

Résistance intrinsèque : La capacité des espèces bactériennes de prospérer en présence d'agents antimicrobiens, en raison de caractéristiques inhérentes à leur organisme. C'est essentiellement la résistance qu'opposent naturellement les bactéries aux agents antimicrobiens.

Surutilisation d'antimicrobiens : Une utilisation excessive d'agents antimicrobiens, surtout lorsque ce n'est pas nécessaire.

Test de diagnostic rapide : Méthodologie pour un diagnostic rapide et précis d'infections causées par des organismes résistants aux antimicrobiens

Transfert horizontal de gènes : Il s'agit du déplacement de matériel génétique entre des espèces bactériennes.

Transposons : Les transposons sont des éléments génétiques mobiles qui peuvent passer d'une partie d'un chromosome à une autre. On les appelle parfois gènes sauteurs.

Utilisations métaphylactiques : Des utilisations d'agents antimicrobiens pour le traitement et la prévention des maladies comportant une médication massive des animaux à des niveaux thérapeutiques de médicaments, lorsque certains animaux sont cliniquement malades, alors que d'autres peuvent être affectés sous cliniquement ou courir des risques élevés.

Utilisations prophylactiques : Toutes les utilisations d'agents antimicrobiens pour prévenir des maladies.

Utilisations sous-thérapeutiques : Toutes les utilisations d'antimicrobiens pour la prévention de maladies ou la prophylaxie, comme facteur de croissance ou dans le but d'améliorer le rendement.

Virulence : La capacité des pathogènes bactériens à envahir des cellules hôtes et à causer des infections.

ABRÉVIATIONS

CPCMI	Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
DMV	Direction des médicaments vétérinaires
ERV	Entérocoque résistant à la vancomycine
IPA	Ingrédients pharmaceutiques actifs
LLCM	Laboratoire de lutte contre la maladie
LNMTS	Laboratoire national pour les maladies transmises sexuellement
OGM	Organismes génétiquement modifiés (habituellement au sens transgénique)
ORA	Organismes résistants aux antimicrobiens
RAM	Résistance aux antimicrobiens
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SARV	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine

RÉFÉRENCES

- Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg H-D, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. 2001. 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.* 45: 2054-2059.
- Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. 2002. The need to improve antimicrobial use in agriculture: ecological and human health consequences. A report of the facts about antibiotics in animals and the impact on resistance (FAAIR) project.
- American Academy of Microbiology. 2002. The role of antibiotics in agriculture. A report based on a colloquium sponsored by the American Academy of Microbiology held November 2-4, 2001, in Santa Fe, New Mexico.
- American Academy of Microbiology. 1999. Antimicrobial Resistance: an ecological perspective. Report on a colloquium held July 16-18, 1999 in San Juan, Puerto Rico.
- Bailar JC, Travers K. 2002. Review of assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture. *Clin. Infect. Dis.* 34 (Suppl 3): S135-S144.
- Bast DJ, Low DE, Duncan CL, Kilburn L, Mandell LA, Davidson RJ, de Azavedo JC. 2000. Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: contributions of Type II Topoisomerase mutations and efflux to levels of resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 3049-3054.
- Benbrook CM. 2002. Antibiotic drug use in U.S. aquaculture. IATP Report. Northwest Science and Environmental Policy Center, Sandpoint, Idaho. 20 pp.
- Björkman J, Hughes D, Andersson DI. 1998. Virulence of antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95: 3949-3953
- Canadian Bacterial Surveillance Network. 2002. MRSA and VRE — the Ontario experience. CBSN Newsletter, Issue 1, May 2002.
- Chiu C-H, Wu T-S, Su L-H, Chu C, Chia J-H, Kuo A-J, Chien S, Lin T-Y. 2002. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N. Engl. J. Med.* 346: 413-419.
- Comité Canadien sur la Résistance aux Antibiotique. 2001. Surveillance. Disponible en direct à : <http://www.ccar-ccra.org/surveillance-f.htm>
- Comité Canadien sur la Résistance aux Antibiotique. 2002. Antimicrobial Resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. Rapport préparé par David Birnbaum pour le Comité

Canadien sur la Résistance aux Antibiotique.

Conly J. 2002. Antimicrobial resistance in Canada. *Journal de l'Association médicale canadienne*, 167: 885-891.

Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, Fleming C, Low DE. 2002. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 346: 747-750.

Gaudreau C, Gilbert H. 1998. Antimicrobial resistance of clinical strains of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* isolated from 1985-1997 in Quebec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2106-2108.

Gorbach SL. 2001. Antimicrobial use in animal feed — time to stop. *N. Engl. J. Med.* 345: 1202-1203.

Healthcare Ontario. 2001. Antibiotic resistance: Emerging risks and the partnership solution. Annual Report of Chief Medical Officer of Health for Ontario 2001.

Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Mølbak K. 2002. Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 490-495.

Hilbert F, del Portillo FG, Groisman EA. 1999. A periplasmic d-alanyl-d-alanine dipeptidase in the gram-negative bacterium *Salmonella enterica*. *J. Bacteriol.* 181: 2158-2165.

Joint Expert Advisory Committee on Antimicrobial Resistance. 1999. Report on the use of antibiotics in food producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans. Commonwealth of Australia Available online: <http://www.health.gov.au/pubs/jetacar.htm>

Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36: 1202-1211.

Levine WC, Buehler JW, Bean NH, Tauxe RV. 1991. Epidemiology of nontyphoidal *Salmonella* bacteremia during the human immunodeficiency virus epidemic. *J. Infect. Dis.* 164: 81-87

Levy SB. 1998. The challenges of antibiotic resistance. *Scientific American*. March. pp. 46-53.

Levy SB. 2001. Antibacterial household products: cause for concern. *Emerging Infectious Diseases* 7(3): 512-515.

Low DE. 2001. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *CBSN Newsletter* April 2001.

- McGeer AJ. 1998. Agricultural antibiotics and resistance in human pathogens: villain or scapegoat? *Can. Med. Assoc. J.* 159: 1119-1120.
- McManus P. 2000. Antibiotic use and microbial resistance in plant agriculture. *ASM News*, 66(8): 448 - 449.
- McManus PS, Stockwell VO, Sundin GW, Jones AL. 2002. Antibiotic use in plant agriculture. *Ann. Rev. Phytopathol.* 40: 443-465.
- Mizan S, Lee MD, Harmon BG, Tkalcic S, Maurer JJ. 2002. Acquisition of antibiotic resistance plasmids by enterohemorrhagic *Escherichia coli* 0157:H7 within rumen fluid. *J. Food Protect.* 65: 1038-1040.
- Moken MC, McMurry LM, Levy SB. 1997. Selection of multiple-antibiotic resistant (Mar) mutants of *Escherichia coli* by using the disinfectant pine oil: roles of the *mar* and *acrAB* loci. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 41: 2770-2772
- Office International des Épizooties (OIE). 2001. Rapport sur la résistance aux antimicrobiens préparé par le Groupe ad hoc de l'OIE sur la résistance aux antibiotiques.
- Organisation Mondiale de la Santé. 1997. The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals, rapport d'une réunion de l'OMS, Berlin, Allemagne, du 13 au 17 octobre 1997.
- Organisation Mondiale de la Santé. 2000. Principes généraux de l'OMS pour l'endiguement de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation, rapport d'une consultation de l'OMS, Genève, Suisse, du 5 au 9 juillet 2000.
- Organisation Mondiale de la Santé. 2001. Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens, 2001. Disponible en direct à : http://www.who.int/emc/amr_interventions.htm
- Oughton M, Dick H, Willey BM, McGeer A, Low DE. 2001. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a cause of infections in domestic animals: evidence for a new humanotic disease? Réseau canadien de surveillance des bactéries, bulletin, avril 2001.
- Piddock LJV. 2002. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars isolated from humans and food animals. *FEMS Microbiol. Rev.* 26: 3-16.
- Poppe C., Ayroud M, Ollis G, Chirino-Trejo, M, Smart N, Quessy S, Michel P. 2001. Trends in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from animals, foods of animal origin, and the environment of animal production in Canada, 1994-1997. *Microbial Drug Resist.* 7: 197-211.
- Poppe C, Smart N, Khakhria R, Johnson W, Spika J, Prescott J. 1998. *Salmonella typhimurium* DT104: a virulent and drug-resistant pathogen. *Revue vétérinaire canadienne*, vol. 39, p. 559-

565.

Randall LP, Woodward MJ. 2001. Multiple antibiotic resistance (Mar) locus in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* DT104. *Appl. Environ. Microbiol.* 67: 1190-1197.

Rice LB. 2001. Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. *Emerg. Infect. Dis.* 7(2): 183-187.

Sack DA, Lyke C, McLaughlin C, Suwanvanichkij V. 2001. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. Rapport de l'Organisation mondiale de la Santé. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.8. pp 1-51.

Santé Canada. 1999. Isolats de *Salmonella typhimurium* type définitif 104 en Colombie-Britannique, 1997-1998. *RMTC*, vol. 25, n° 15, 1^{er} août 1999. Disponible en direct à : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/ccdr-rmtc/99vol25/rm2515fa.html>.

Santé Canada. 2000. Écllosion de gastro-entérite dû à *Salmonella typhimurium* lysotype 1 reliée à un restaurant – Edmonton, 1999. *RMTC*, vol. 26, n° 15, 15 février 2000. Disponible en direct à : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/ccdr-rmtc/00vol26/rm2604fa.html>.

Santé Canada. 2002. Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. Disponible en direct à : http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amr/f_politique.html.

Santé Canada. 2001. *Neisseria Meningitidis* affichant une sensibilité réduite à la pénicilline en Ontario, Canada 1997-2000, *RMTC*, vol. 27, n° 09, 1^{er} mai 2001. Disponible en direct à : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/rm2709fa.html>.

Santé Canada. 2001. Identification du premier cas d'*Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine porteur du gène *vanE* au Canada, *RMTC*, vol. 27, n° 12, 15 juin 2001. Disponible en direct à : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/rm2712fa.html>.

Santé Canada. 2001. Tuberculose Multirésistante, *RMTC*, vol. 27, n° 19, 1^{er} octobre 2001. Disponible en direct à : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/rm2719fb.html>.

Santé Canada. 2001. La tuberculose : La résistance aux antituberculeux au Canada. Résultats des épreuves de sensibilité déclarés au Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose. Disponible en direct à : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsps/publicat/tbdr00/index_f.html.

Schroeder CM, Zhao C, DebRoy C, Torcolini J, Zhao S, White DG, Wagner DD, McDermont PF, Walker RD, Meng J. 2002. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* 0157 isolated from humans, cattle, swine, and food. *Appl. Environ. Microbiol.* 68: 576-581.

Select Committee on Science and Technology. 1998. Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents, Seventh Report. 17 March.

Silver S, Phung LT. 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Ann. Rev. Microbiol.* 50: 753-789.

Simor AE, Ofner-Agostini M, Bryce E, Green K, McGeer A, Mulvey M, Paton S, and the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Health Canada. 2001. The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. *Journal de l'Association médicale canadienne* vol. 165, n° 1, 2001, p. 21-26.

Smith DL. 2002. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99: 6434-6439.

Smith KE, Besser, JM, Hedberg, CW, Leano, FT, Bender, JB, Wicklund, JH, Johnson, BP, Moore, KA, Osterholm, MT and the Investigation Team. 1999. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N. Engl. J. Med.* 340: 1525-1532.

Sorum H, Sunde M. 2001. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Vet. Res.* 32: 227-241.

Steckelberg JM, Terrell CL, Edson RS. 1988. Laboratory-acquired *Salmonella typhimurium* enteritis: association with erythema nodosum and reactive arthritis. *Am. J. Med.* 85: 705-707.

Sternberg S. 1999. Antimicrobial resistance in bacteria from pets and horses. *Acta Vet. Scand. Suppl.* 92: 37-50.

Sulavik MC, Dazer M, Miller PF. 1997. The *Salmonella typhimurium mar* locus: molecular and genetic analyses and assessment of its role in virulence. *J. Bacteriol.* 179: 1857-1866.

Swartz MN. 2002. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clin. Infect. Dis.* 34: S111-S122.

Tapsall J. 2001. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Rapport de l'Organisation mondiale de la Santé. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1999. 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. July 1999.

Threlfall EJ, Rowe B, Ferguson JL, Ward LR. 1986. Characterization of plasmids conferring resistance to gentamicin and apramycin in strains of *Salmonella typhimurium* phage Type 204 c isolated in Britain. *J. Hyg. Camb.* 97: 419-426.

Threlfall EJ. 2002. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in

food- and water-borne infections. FEMS Microbiol. Rev. 742: 1-8.

Union of Concerned Scientists. 2001. Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in livestock. Disponible en direct à:
http://www.ucsusa.org/food/hogging_exec.html (Consulté le 20 septembre 2002).

Wall PG, Morgan D, Lamden K, Ryan M, Griffin M, Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. 1994. A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. Communicable Disease Report 4 (Review no. 11): R130-R135.

Walsh C. 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 406: 775-781.

Warner F. 1992. Risk: analysis, perception and management: Report of a Royal Society Study Group. The Royal Society. London: pp 1-12.

Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F. 1999. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. Emerg. Infect. Dis. 5(3): 329-335.

Wenzel RP, Edmond MB. 2000. Managing antimicrobial resistance. N. Engl. J. Med. 343: 1961-1963.

Witte, W. 1998. Antibiotic use in animal husbandry and resistance development in human infections, Robert Koch Institute, Weernigerode, Germany. Bulletin du Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), vol.16 n° 3, p1, 4-6.

Witte W. 2000. Selective pressure by antibiotic use in livestock. Int. J. Antimicrob. Agents 16: S19-S24.