



Health Santé
Canada Canada

Direction des médicaments vétérinaires

Direction générale des produits de santé et des aliments

4 juin 2005

État actuel des travaux sur les mesures de gestion des risques concernant
la résistance aux antimicrobiens due à l'utilisation d'agents
antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation

*Préparé en consultation avec le Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de la
résistance aux antimicrobiens (RAM) de Santé Canada*

TABLE DES MATIÈRES

I.	CONTEXTE ET ANALYSE DE LA QUESTION	<u>3</u>
II.	CONSULTATIONS	<u>4</u>
III.	CONSIDÉRATIONS	<u>7</u>
IV.	APPROCHES D'ÉVALUATION ET DE GESTION DES RISQUES	<u>8</u>
V.	CADRE POLITIQUE PROPOSÉ DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	<u>9</u>
VI.	PLAN D'ACTION POUR L'ANALYSE DES RISQUES DE RAM QUE POSENT LES ANTIMICROBIENS VÉTÉRINAIRES	<u>14</u>
VII.	DOCUMENT D'ORIENTATION SUR LES EXIGENCES RELATIVES AUX ÉTUDES D'INNOCUITÉ MICROBIOLOGIQUE POUR LA PRÉPARATION DES NOUVELLES PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES	<u>25</u>
VIII.	CLASSIFICATION PROPOSÉE DES MÉDICAMENTS ANTIMICROBIENS	<u>34</u>
IX.	COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS	<u>37</u>
X.	MANDAT DU COMITÉ SCIENTIFIQUE INTERMINISTÉRIEL SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS	<u>41</u>
XI.	MANDAT DU COMITÉ POLITIQUE INTERMINISTÉRIEL SUR LA RAM	<u>43</u>

I. CONTEXTE ET ANALYSE DE LA QUESTION

L'émergence croissante de pathogènes bactériens résistants aux agents antimicrobiens disponibles continue d'alimenter les efforts multilatéraux internationaux pour aborder la question de la résistance aux antimicrobiens, qui constitue un important problème de santé publique et de salubrité des aliments. Bien qu'il soit connu que les utilisations médicales des agents antimicrobiens représentent un facteur de risque important de RAM chez les humains, les preuves, qui ne cessent de s'accumuler, indiquent que l'utilisation d'agents antimicrobiens en médecine vétérinaire et dans le secteur de la production du bétail est également un facteur contributif important de l'émergence de bactéries résistantes et de la propagation de bactéries résistantes et de gènes de résistance. La propagation des caractères de résistance des animaux aux humains rend nécessaire l'évaluation des risques pour la santé humaine que pose l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Par conséquent, au cours des dernières années, l'attention a été concentrée sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation et ses conséquences pour le développement de la RAM, particulièrement chez les pathogènes bactériens importants au plan clinique.

Le processus d'élaboration de politiques sur la RAM a été lancé suite à l'identification de lacunes au niveau des politiques à Santé Canada pour guider l'évaluation préalable à l'autorisation de drogues antimicrobiennes nouvelles à usage vétérinaire, ainsi que la surveillance après l'autorisation des agents antimicrobiens. Au cours de l'été 1997, Santé Canada a coparrainé une conférence de concertation intitulée « *Le Contrôle de la résistance aux antimicrobiens : plan d'action intégré pour la population canadienne* ». Cette conférence a permis de déterminer un certain nombre de questions concernant la RAM qui devaient être abordées et prises en compte lors de l'élaboration d'un plan d'action national sur la RAM. Une conclusion-clé de cette conférence a été la reconnaissance que la RAM est une question à facettes multiples, dont la gestion nécessite l'adoption de stratégies intégrées.

Santé Canada et le ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario ont coparrainé en octobre 1999 une conférence sur « *le rôle de l'agriculture dans la gestion de la résistance aux antimicrobiens* ». Cet événement a fourni l'occasion aux intervenants de tenir des discussions sur l'élaboration d'une stratégie future. En décembre 1999, « *un Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine* » regroupant plusieurs intervenants a été formé afin de conseiller Santé Canada sur l'élaboration de politiques d'utilisation des antimicrobiens, la surveillance et la recherche concernant l'utilisation des médicaments antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

En juin 2002, le Comité consultatif a présenté son rapport final contenant 38 recommandations à Santé Canada. À la suite de la publication du rapport du *Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine*, des mesures ont été prises par le ministère pour aborder les questions soulevées dans le rapport sur la RAM. L'achèvement des travaux du Comité consultatif et la présentation du rapport final à

Santé Canada ont constitué une importante avancée dans la compréhension et le traitement de la question de la RAM d'un point de vue canadien.

En décembre 2002, la réponse proposée de Santé Canada au rapport sur la RAM et le document sur la détermination des enjeux préparé par les comités politique et scientifique interministériels sur la RAM ont été publiés sur le site Web de la DMV. Le document sur la détermination des enjeux traitait de diverses questions qui devaient être prises en compte lors du processus d'élaboration de politiques. Conformément aux exigences du cadre décisionnel de Santé Canada, les intervenants ont eu la possibilité de commenter la réponse proposée sur chacune des 38 recommandations du comité consultatif.

Des réunions de consultation ont également été tenues avec les partenaires provinciaux et territoriaux et les intervenants en février et mai 2003, respectivement. Les discussions ont porté sur les ramifications de la réglementation et de la distribution de médicaments antimicrobiens, la gestion des risques de résistance aux antimicrobiens, les stimulateurs de croissance antimicrobiens, la surveillance de la RAM, l'utilisation prudente des agents antimicrobiens, ainsi que la recherche et l'éducation. Sur la base de ces réunions de consultation et de l'étude des diverses options de gestion des risque, le présent résumé d'analyse de la question a été préparé, pour servir de support à l'élaboration de stratégies de gestion des risques sur la RAM que pose l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

II. CONSULTATIONS

Les consultations sur cette question ont commencé en septembre 2002 par la publication officielle sur le site Web de la DMV du rapport du Comité consultatif sur la RAM. Des courriels et des « bulletins sur la RAM » ont été envoyés à tous les intervenants pour les informer de la parution de cette publication et de la sollicitation par Santé Canada de commentaires concernant le rapport. Le 31 décembre 2003, les réponses proposées de Santé Canada aux recommandations ont été publiées sur le site Web de la DMV en vue d'une autre période de consultation, qui a pris fin le 15 février 2003.

Une consultation formelle avec les provinces et les territoires a été tenue le 7 février 2003 pour discuter les recommandations nécessitant la participation de plusieurs juridictions. Un objectif clé de cette consultation était de développer une compréhension commune des initiatives fédérales et provinciales portant sur la RAM. Il a été demandé aux représentants provinciaux de préparer des aperçus de leurs activités provinciales respectives.

Des copies papier du rapport du comité consultatif ont été envoyées par la poste aux intervenants suivants et ils ont été invités à donner leurs commentaires.

Alberta Cattle Feeders' Association
Association de nutrition animale du Canada

Association des vétérinaires en industrie animale du Québec
Coalition canadienne pour la santé des animaux
Institut canadien de la santé animale
Alliance de l'industrie canadienne de l'aquiculture
Canadian Cattlemen's Association
Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques
Office canadien de commercialisation des oeufs
Groupe de travail canadien sur la salubrité des aliments à la ferme
Conseil canadien du porc
Canadian Poultry and Egg Processors Council
Association canadienne de santé publique
Fédération canadienne du mouton
Association canadienne des médecins vétérinaires
Les Producteurs de poulet du Canada
College of Veterinarians
Association des consommateurs du Canada
Les Producteurs laitiers du Canada
Environmental Defense Canada
Innofeed
Les aliments Maple Leaf Inc.
Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec
Nonprescription Drug Manufacturers Association of Canada (NDMAC)
Ordre des médecins vétérinaires du Québec
Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires Rurales de l'Ontario
Ontario Pork Industry Council
Ontario Veterinary Medical Association
Pharmacia Animal Health
Alberta Veterinary Medical Association
Western Canadian Association of Bovine Practitioners

Les ministères ou organismes et les secteurs de programmes du gouvernement fédéral suivants ont également reçu des copies papier du rapport sur la RAM et ont été invités à fournir des commentaires sur le rapport et sur les réponses proposées de Santé Canada :

Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, ASPC, Santé Canada
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, ASPC, Santé Canada
Laboratoire national de microbiologie, Winnipeg
L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada
L'Agence canadienne d'inspection des aliments
Agriculture et Agroalimentaire Canada
Pêches et Océans Canada

En septembre 2003, une réunion de rassemblement d'informations a été tenue avec un

représentant du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ) sur la réglementation et la distribution des médicaments antimicrobiens au Québec, afin d'avoir une bonne compréhension de l'état et des répercussions de la réglementation sur les médicaments d'ordonnance au Québec.

Malgré la complexité de la question de la RAM, les intervenants s'entendent sur plusieurs points. Il est incontestable qu'il y a des lacunes importantes dans les connaissances scientifiques en ce qui concerne la RAM, mais il y a une compréhension claire des enjeux fondamentaux l'entourant. Les agences de réglementation et les intervenants ont convenu de la nécessité de minimiser les risques associés avec le développement de la RAM et les intervenants ont accepté la justification de plusieurs recommandations du comité consultatif en faveur de la création d'une stratégie de gestion des risques.

Commentaires généraux des intervenants :

- Les intervenants ont beaucoup apprécié le processus établi par Santé Canada pour aborder la question de la résistance aux antimicrobiens associée à l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.
- Santé Canada devrait établir des priorités et fournir un calendrier de mise en oeuvre des recommandations.
- Santé Canada est encouragé à exercer de plus importants contrôles sur l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation.

Commentaires spécifiques des intervenants :

- Santé Canada devrait établir un plan d'action, choisir les responsables de la mise en oeuvre du plan et établir un calendrier.
- Santé Canada devrait utiliser une approche scientifique de gestion de la résistance aux antimicrobiens.
- Santé Canada devrait utiliser une méthode d'analyse des risques rigoureusement scientifique qui suit les lignes directrices de l'OIE et consulter les intervenants tout au long du processus d'analyse des risques et non pas uniquement à l'étape de gestion des risques.
- Santé Canada devrait utiliser les examens scientifiques sur les antimicrobiens nouveaux et existants utilisés en médecine humaine et vétérinaire.
- Santé Canada devrait effectuer des examens scientifiques sur les produits nouveaux et existants de stimulation de la croissance et d'amélioration du rendement alimentaire.

- Le processus d'examen des médicaments doit être plus efficace, plus dynamique et plus flexible.
- Le processus de prise de décisions en matière de politique et de réglementation doit être fondé sur la preuve scientifique.
- Les répercussions de la stratégie de gestion des risques sur la disponibilité des médicaments, la recherche et le développement de nouveaux produits doivent être prises en considération.
- Les exigences réglementaires doivent être transparentes, prévisibles et, si possible, harmonisées avec celles d'autres pays industrialisés.
- Éliminer les vides législatifs qui permettent l'importation d'antimicrobiens à des « fins personnelles » pour les administrer à des animaux destinés à l'alimentation.

III. CONSIDÉRATIONS

Les domaines-clés prioritaires suivants ont été identifiés à partir du rapport sur la RAM, des commentaires des intervenants, des initiatives internationales et de l'analyse des résultats suite à diverses consultations en vue d'élaborer une stratégie canadienne sur la résistance aux antimicrobiens :

- Analyse des risques des médicaments antimicrobiens nouveaux et existants.
- Élaboration d'une politique de réglementation solide sur l'utilisation des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens.
- Établissement d'un système intégré de surveillance fondé sur les preuves afin de contrôler la RAM et l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux.
- Établissement de programmes de recherche et des programmes éducatifs fondés sur les preuves afin de promouvoir l'utilisation prudente et judicieuse des agents antimicrobiens et de limiter le transfert des zoonoses des animaux aux humains.

La DMV a élaboré une ébauche de lignes directrices qui s'applique spécifiquement à l'évaluation de l'innocuité microbiologique des drogues antimicrobiennes nouvelles à usage vétérinaire et qui tient compte de l'état actuel des connaissances scientifiques sur la RAM ainsi que de plusieurs documents d'orientation internationaux. Le document fait partie des documents d'orientation sur les PDN publiés sur le site Web de la DMV aux fins de consultation. Les commentaires des promoteurs de médicaments ont été reçus et la version finale du document est disponible sur le

site Web de la DMV. Cela représente un important apport au processus continu d'élaboration de la politique et aborde des préoccupations majeures de réglementation soulevées par le comité consultatif.

Comme certaines des questions traitées dans le rapport du comité consultatif sont abordés dans le cadre d'initiatives spécifiques ou de dossiers séparés, elles ne sont pas abordées dans ce résumé d'analyse de la question. Il s'agit de l'élaboration d'une politique sur l'utilisation des médicaments en dérogation des directives de l'étiquette, de l'établissement d'un cadre réglementaire de l'utilisation des médicaments non homologués et des initiatives concernant les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA).

IV. APPROCHES D'ÉVALUATION ET DE GESTION DES RISQUES

En raison de la nature évolutive des preuves scientifique sur la RAM et de ses facteurs de risque, les options proposées prennent en considération la nécessité d'adopter un processus décisionnel souple et transparent. Il est, par conséquent, vivement recommandé de mettre en place une approche systématique fondée sur les preuves pour gérer les risques de RAM due à l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Cette approche comprend la mise en oeuvre des quatre stratégies suivantes :

Stratégie no 1 : Investissement dans l'analyse scientifique des risques émanant des agents antimicrobiens nouveaux et existants utilisés en médecine vétérinaire et dans la production du bétail.

Justification :

Cette option est proposée parce qu'elle est la plus transparente et qu'elle constitue une approche défendable au plan scientifique pour la gestion des risques posés par les utilisations d'antimicrobiens chez les animaux. Il devrait être reconnu que tous les agents antimicrobiens ne sont pas identiques au niveau de la façon par laquelle ils tuent ou inhibent les bactéries ni en ce qui a trait à leur potentiel de perte d'efficacité due à la RAM. Cette stratégie doit être mise en oeuvre immédiatement en conjonction avec la stratégie no 2.

Stratégie no 2 : Création du Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens.

Justification :

Le Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de RAM fournira des conseils de façon continue et opportune à la DMV sur l'évaluation des risques dus au développement de la résistance aux agents antimicrobiens nouveaux et existants. Le comité fournira également des avis d'experts sur la détermination du niveau seuil de résistance en ce qui a trait à la surveillance

de la RAM. Il s'agit clairement d'une question émergente, qui pourrait constituer un défi majeur de gestion des risques dans le futur, surtout en ce qui a trait au développement croissant de la résistance aux agents antimicrobiens utilisés chez les animaux et les humains (par exemple, les fluoroquinolones, les céphalosporines, les macrolides et les streptogramines). Cette stratégie devrait être mise en oeuvre immédiatement.

Stratégie no 3 : **Tous les agents antimicrobiens vétérinaires utilisés dans le traitement et la prévention des maladies ne devraient être disponibles que « sur ordonnance uniquement » comme le recommande le Comité consultatif sur la RAM.**

Justification :

Compte tenu de l'évaluation qualitative des risques et des avantages de cette option, ainsi que des commentaires reçus d'une grande gamme d'intervenants, cette stratégie permettra, dans une certaine mesure, de contrôler davantage l'utilisation sans discernement des agents antimicrobiens utilisés également chez les humains.

Stratégie no 4 : **Coordonner ou encourager la création d'un « Comité des intervenants sur l'utilisation prudente des agents antimicrobiens » dirigé par l'ACMV.**

Justification :

L'intention de cette initiative est de souligner l'importance des efforts axés sur l'utilisation prudente et d'encourager les intervenants (ce qui comprend les vétérinaires, les groupes de producteurs et l'industrie) à élaborer des programmes de sensibilisation et de recherche pertinents afin de promouvoir l'utilisation prudente et judicieuse des agents antimicrobiens. Ce comité devrait être chargé d'élaborer des outils, des stratégies de communications et des messages destinés à promouvoir l'utilisation prudente et judicieuse des antimicrobiens et de répondre au besoin de développer des programmes éducatifs axés sur la RAM. Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) pourrait jouer un rôle significatif dans la coordination de cette initiative. D'autres discussions sont nécessaires, mais la mise en oeuvre de cette stratégie devrait se faire à court terme.

Chacune des stratégies proposées ci-dessus nécessite l'adoption d'un plan d'action. Une ébauche de plan d'action a donc été préparée pour aborder la stratégie de réévaluation des agents antimicrobiens existants visée par les stratégies 1 et 2.

V. CADRE POLITIQUE PROPOSÉ DE L'ÉVALUATION DES RISQUES¹

1 OBJET

L'objet de ce cadre stratégique est de fournir au Comité scientifique interministériel sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) (ci-après appelé Comité scientifique) une orientation sur l'évaluation des risques de RAM que posent les produits antimicrobiens (et d'autres sources de résistance aux antimicrobiens, tels que les gènes de résistance), ce qui comprend la prise en considération des priorités-clés et des options de gestion des risques disponibles en vertu des cadres canadiens stratégique, législatif et réglementaire.

2 PORTÉE

Cette politique s'applique lors de l'exécution des évaluations des risques de RAM que posent les produits antimicrobiens (et d'autres sources de résistances aux antimicrobiens tels que les gènes de résistance) qui ont des conséquences potentielles pour la santé humaine. Les évaluations guidées par les priorités-clés déterminées par le Comité politique interministériel sur la RAM (ci-après appelé Comité politique) et le Comité scientifique et elles seront alignées sur le cadre décisionnel de Santé Canada

3 QUESTIONS LIÉES AUX RISQUES

Des enjeux spécifiques liés aux risques de RAM ont été analysés dans le document sur la détermination des enjeux. Il s'agit de la RAM associée à l'utilisation des antimicrobiens en médecine humaine, en médecine vétérinaire et dans la production du bétail, chez les animaux qui ne sont pas destinés à l'alimentation, dans l'industrie aquicole, dans les produits de consommation et dans la culture de plantes, ainsi que les risques de contamination environnementale par des agents antimicrobiens ou des organismes résistants aux antimicrobiens. Les domaines de priorité suivants ont été retenus (pas nécessairement dans cet ordre) :

- 3.1 Antimicrobiens, nouveaux et existants, utilisés pour la production d'animaux terrestres et aquatiques destinés à l'alimentation - prise en considération des diverses utilisations d'antimicrobiens, y compris thérapeutiques, prophylactiques et de stimulation de la croissance.
- 3.2 Antimicrobiens, nouveaux et existants, utilisés en médecine humaine - prise en considération des utilisations thérapeutiques et prophylactiques.

4 CRITÈRES DE PRIORISATION DES RISQUES

¹ Le présent document n'est qu'une esquisse du cadre stratégique proposé de l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens. Plus de détails doivent être examinés.

- 4.1 Pression de sélection de la résistance due à l'utilisation d'antimicrobiens
 - 4.1.1 Utilisation d'antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire
 - 4.1.2 Agriculture
 - 4.1.3 Utilisation domestique (produits de consommation)
- 4.2 Sources et propagation de la résistance (au niveau de l'organisme)
 - 4.2.1 Transfert des gènes de résistance de bactéries résistantes aux antimicrobiens aux bactéries sensibles aux antimicrobiens
 - 4.2.2 Transfert de bactéries résistantes d'un individu à un autre, des animaux aux humains et des humains aux animaux
 - 4.2.3 Propagation des pathogènes bactériens résistants aux antimicrobiens (y compris les pathogènes transmis par les aliments) vers les humains.
- 4.3 Conséquences potentielles pour les personnes et les communautés
 - 4.3.1 Conséquences pour les individus
 - 4.3.2 Conséquences pour les communautés
 - 4.3.3 Conséquences pour l'emploi
 - 4.3.4 Fréquence et gravité des conséquences pour la santé
 - 4.3.5 Capacité de traiter et de prévenir une éclosion épidémique à la suite d'un manque de disponibilité d'agents efficaces
 - 4.3.6 Conséquences pour les communautés, par exemple les garderies
- 4.4 Conséquences potentielles pour la santé humaine
 - 4.4.1 Fréquence et gravité
 - 4.4.2 Effets sur la morbidité et la mortalité
 - 4.4.3 Effets sur l'hospitalisation (séjours plus longs)
 - 4.4.4 Effets sur les organismes résistants acquis dans les communautés
- 4.5 Conséquences économiques potentielles pour la santé (conséquences pour le système de santé)
 - 4.5.1 Effets sur les coûts des soins de santé (perte des médicaments les moins chers et d'accessibilité à un vaste éventail de médicaments)
 - 4.5.2 Capacité de diagnostiquer les infections résistantes aux antimicrobiens
 - 4.5.3 Capacité de prévenir une éclosion épidémique
 - 4.5.4 Effets sur l'hospitalisation (séjours plus longs)
- 4.6 Conséquences potentielles pour la santé animale

- 4.6.1 Effets sur la morbidité et la mortalité chez les animaux
- 4.6.2 Gravité et durée des maladies
- 4.6.3 Enjeux de bien-être des animaux
- 4.7 Conséquences potentielles pour l'économie zootechnique
 - 4.7.1 Enjeux commerciaux potentiels
 - 4.7.2 Enjeux sur les coûts de production
- 4.8 Préoccupations internationales
 - 4.8.1 Politiques et actions internationales
 - 4.8.2 Effets sur les mouvements globaux des populations, des produits et des animaux

5 ENJEUX POTENTIELS LIÉS AUX RISQUES

- 5.1 Antimicrobiens, nouveaux et existants, utilisés dans la production d'animaux destinés à l'alimentation.
 - 5.1.1 Quelle est la probabilité qu'un effet indésirable sur la santé humaine se manifeste à cause d'une bactérie d'origine animale résistante aux antimicrobiens, dont la résistance est attribuable à l'utilisation proposée de l'antimicrobien en question?
- 5.2 Antimicrobiens, nouveaux et existants, utilisés en médecine humaine.
 - 5.2.1 Quelle est la probabilité qu'un effet indésirable pour la santé humaine se manifeste à cause de l'exposition à des bactéries résistantes aux antimicrobiens, dont la résistance est attribuable à l'utilisation chez les humains de l'antimicrobien en question?

Aux fins des évaluations qualitatives des risques, la probabilité peut être décrite comme négligeable, faible, moyenne ou élevée. Les mesures quantitatives de la probabilité et les estimations quantitatives de l'incertitude doivent être tirées des résultats d'évaluations quantitatives des risques.

6 RÔLES DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET DES ÉVALUATEURS DE RISQUES

- 6.1 Élaborer un profil de risque² en collaboration avec le Comité politique pour évaluer certains enjeux spécifiques à la résistance aux antimicrobiens dans le contexte des soucis de santé publique.
- 6.2 Obtenir une orientation sur le processus d'évaluation des risques auprès du Comité consultatif d'experts sur la résistance aux antimicrobiens et recruter des évaluateurs de risques d'organismes extérieurs au ministère.
- 6.3 Mener une étude préliminaire de la façon selon laquelle les risques devraient être évalués en collaboration avec le Comité consultatif d'experts sur la résistance aux antimicrobiens.
- 6.4 Effectuer une évaluation qualitative préliminaire.
- 6.5 Conseiller le Comité politique sur la faisabilité et la nécessité d'effectuer des évaluations quantitatives des risques.
- 6.6 Examiner le poids des preuves.
- 6.7 Rédiger un résumé des incertitudes en matière d'évaluation des risques.

7 STRATÉGIE D'ÉVALUATION DES RISQUES

- 7.1 Le processus d'évaluation des risques devrait suivre la méthodologie d'analyse des risques de l'Office international des épizooties (OIE) et comporter une description du danger, une évaluation de la relâche de l'agent de risque, une évaluation de l'exposition, une évaluation des conséquences et une estimation des risques.
- 7.2 L'évaluation des risques peut être divisée en trois parties :
 - 7.2.1 L'évaluation des risques que posent les médicaments antimicrobiens (évaluation des risques chimiques);
 - 7.2.2 L'évaluation des risques que posent les organismes résistants aux antimicrobiens (évaluation des risques microbiologiques);
 - 7.2.3 L'évaluation des risques que posent les gènes de résistance aux antimicrobiens (évaluation des risques génétiques).
- 7.3 L'évaluation qualitative initiale devrait porter sur les éléments de risques spécifiques et explorer toutes les voies dans lesquelles le danger pourrait surgir sous la forme d'un effet indésirable pour la santé humaine.
- 7.4 Une évaluation approfondie de la preuve du développement de la résistance devrait être effectuée.
- 7.5 Les sources de données peuvent comprendre les rapports scientifiques publiés ou non publiés, les rapports nationaux, les bases de données de surveillance ou d'autres sources de renseignements utiles.
- 7.6 L'évaluation devrait comprendre une description de la nature, des sources et du

² Un profil de risque est une exigence fondamentale de l'analyse des risques, ce qui comprend une analyse préliminaire des éléments de risque des points de vue de la nature, des sources et de la prévalence des dangers, des conséquences pour la santé humaine, de la répartition des risques et des avantages ainsi que les options de gestion des risques disponibles. Le profil de risques place essentiellement la question des risques dans un contexte de santé publique. Il doit être élaboré, en collaboration, par le Comité scientifique (évaluateurs des risques) et le Comité politique (gestion des risques).

niveau d'incertitude et de variabilité.

- 7.7 Le processus d'analyse des risques devrait également comprendre une évaluation des répercussions des stratégies d'intervention ou des options de gestion des risques axées sur la minimisation des risques.

8 OPTIONS DE GESTION DES RISQUES

- 8.1 Ne prendre aucune mesure, si cela n'est pas nécessaires
- 8.2 Conformité volontaire par les intervenants concernés
- 8.3 Education des groupes d'intervenants concernés
- 8.4 Examiner les lignes directrices disponibles sur l'utilisation prudente afin de minimiser les risques de résistance
- 8.5 Élaboration de nouvelles lignes directrices (à l'intention des intervenants concernés)
- 8.6 Incitatifs économiques à l'intention des intervenants concernés
- 8.7 Restriction de la disponibilité des médicaments
- 8.8 Examiner les autorisations de licences ou les modifications des indications de l'étiquette
- 8.9 Ne pas accorder de licence d'utilisation pour les nouveaux antimicrobiens.

VI. PLAN D'ACTION POUR L'ANALYSE DES RISQUES DE RAM QUE POSENT LES ANTIMICROBIENS VÉTÉRINAIRES

DÉTERMINATION DES ENJEUX

Situation présente : Santé Canada est conscient des risques pour la santé humaine que pose l'émergence de la résistance aux antimicrobiens (RAM) est responsable pour contenir le développement et la propagation de la RAM, tout en maintenant l'efficacité des antimicrobiens. Le Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine de Santé Canada a recommandé l'adoption d'une approche basée sur les risques pour l'évaluation préalable à l'autorisation de nouveaux antimicrobiens pour animaux destinés à l'alimentation. Le comité a également recommandé de réévaluer les risques que posent les antimicrobiens déjà autorisés qui sont importants pour la santé humaine et ceux qui sont approuvés comme stimulateurs de croissance. Le processus décisionnel fondé sur les risques utilisé pour gérer les risques pour la santé humaine est maintenant conforme au cadre décisionnel fondé sur les preuves de Santé Canada. De plus, il permettra d'appuyer les efforts internationaux visant à minimiser le développement et la propagation de la RAM chez les animaux destinés à l'alimentation. Il est important de souligner que l'Union européenne a interdit, depuis 1999, tous les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance qui sont également des médicaments utilisés en médecine humaine et qu'elle envisage d'interdire progressivement tous les antimicrobiens utilisés comme stimulateurs de croissance d'ici 2006.

L'Australie, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis ont aussi adopté les modifications réglementaires nécessaires et ont évalué ou sont sur le point d'évaluer les antimicrobiens vétérinaires importants par une analyse fondée sur les risques. La DMV a récemment élaboré des lignes directrices à l'intention de l'industrie qui incorporent une évaluation fondée sur les risques des présentations de drogues antimicrobiennes nouvelles. Il est aussi nécessaire de réévaluer les antimicrobiens existants, lesquels durant leur autorisation n'étaient pas nécessairement évalués pour les risques de RAM qu'ils posent pour la santé humaine. Dans le but d'assister la DMV dans l'évaluation et la gestion des risques de la RAM, le *Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens* de Santé Canada la conseillera sur ce processus. Comme d'autres pays ont déjà amorcé ce processus, le Canada devrait explorer les possibilités de collaboration avec d'autres organismes de réglementation et de santé publique internationaux en ce qui touche la gestion des risques de RAM.

État de situation souhaité : Santé Canada sera en mesure d'autoriser les antimicrobiens et d'en assurer la disponibilité pour les animaux destinés à l'alimentation, seulement si ces produits ne posent pas de risques significatifs pour la santé du public canadien.

PLAN DE PROJET

Les nouveaux antimicrobiens vétérinaires seront évalués en fonction de nouvelles lignes directrices, qui comporteront une évaluation des risques de la AM. Ce plan d'action se concentre sur la réévaluation des antimicrobiens déjà existants. En général, un profil de risques pour chaque antimicrobien (placé sur la liste des priorités par ordre d'importance) sera préparé et il sera alors déterminé s'il y aura lieu ou non d'effectuer une évaluation exhaustive des risques. Si une telle évaluation est jugée nécessaire, d'autres mesures seront prévues telles que la réévaluation des données d'efficacité (des AMSC), l'évaluation des risques, les consultations publiques et les décisions de gestion des risques. Les étapes détaillées sont présentées ci-dessous.

Les étapes de l'analyse des risques de RAM des antimicrobiens existants seront les suivantes :

- Étape 1.- Préparer une ébauche de modèle d'évaluation des risques de la RAM (document de travail) (complété);
- Étape 2.- Consulter les bases de données et préparer une liste des antimicrobiens homologués pour être utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada (complété);
- Étape 3.- Préparer une ébauche de liste des priorités pour les antimicrobiens à soumettre à une analyse fondée sur les risques (complété);
- Étape 4.- Consulter le Comité consultatif d'experts concernant la liste des priorités et le modèle d'évaluation des risques;
- Étape 5.- Finaliser le modèle d'évaluation des risques et la liste des priorités pour les antimicrobiens;
- Étape 6.- Dresser un plan de participation du public;

- Étape 7.- Préparer un profil de risque pour chaque élément de risque identifié (par ordre de priorité et sur une base de cas par cas);
- Étape 8.- Faire une présentation au Comité d'évaluation des dossiers scientifiques (CEDS) aux fins des décisions à prendre quant à la tenue d'autres évaluations. Les étapes 9 à 16 ne seront nécessaires que si d'autres évaluations doivent être menées, sur une base de cas par cas;
- Étape 9.- Informer les promoteurs de médicaments du plan d'évaluation des risques et demander des données supplémentaires;
- Étape 10.- Évaluer les données d'efficacité des produits dont les utilisations alléguées sont la stimulation de la croissance et l'amélioration du rendement alimentaire (la DEC sera l'organisme directeur). Si les données d'efficacité n'appuient pas les allégations, prendre les mesures nécessaires;
- Étape 11.- Examiner d'autres évaluations des risques disponibles (le cas échéant) et effectuer, au besoin, une évaluation des risques en collaboration avec le Comité consultatif d'experts;
- Étape 12.- Présenter les conclusions au CEDS et aux intervenants en vue d'obtenir, en retour, des informations et des commentaires. Finaliser l'évaluation des risques;
- Étape 13.- Prendre en considération des éléments de gestion des risques : évaluer les conséquences des différentes options pour les consommateurs, la santé animale, les producteurs et le commerce international;
- Étape 14.- Prendre des décisions de gestion des risques;
- Étape 15.- Élaborer et mettre en place un plan de participation du public comportant la consultation, l'éducation et la sensibilisation des intervenants;
- Étape 16.- Prendre les mesures administratives et réglementaires nécessaires pour la mise en oeuvre des décisions de gestion;
- Étape 17.- Répéter les étapes 6 à 15 pour tous les éléments de risque sur la liste des priorités (antimicrobiens) .

Stratégie de participation et de consultation du public :

L'objectif principal de l'évaluation de l'innocuité pour les humains des médicaments vétérinaires utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada est d'obtenir une certitude raisonnable qu'il n'existe aucun risque indu pour la santé humaine. Le plan d'action proposé vise à réévaluer les risques de RAM pour les humains que posent les antimicrobiens déjà homologués pour être utilisés chez des animaux destinés à l'alimentation au Canada qui, au moment de leur autorisation, n'ont pas été nécessairement examinés du point de vue des risques de RAM. De plus, l'approche décisionnelle fondée sur les risques englobe des stratégies de gestion qui sont appropriées ou proportionnelles au risque attendu de l'utilisation d'un produit. Santé Canada entend prendre des décisions en toute transparence et cette stratégie de participation du public réaffirmera notre engagement auprès de nos intervenants quand à communiquer avec eux et à prendre en considération de façon opportune les questions qui les touchent.

Des consultations internes seront tenues au début sous la forme de réunions ou de

téléconférences de manière à déterminer la portée des ébauches de modèles d'évaluation des risques et de l'ébauche de la liste des priorités pour les antimicrobiens. Ces documents seront finalisés en consultation avec le Comité consultatif d'experts. Lorsque ce sera nécessaire, les promoteurs de médicaments devront soumettre des données supplémentaires sur l'efficacité (principalement sur les AMSC) et l'évaluation des risques de RAM. Les évaluations de risques seront effectuées en collaboration avec le Comité consultatif d'experts et les résultats seront présentés aux gestionnaires des risques, aux intervenants et aux comités interministériels scientifique et politique, au besoin. Les décisions de gestion prendront en considération les résultats des évaluations des risques, c.-à-d. les conséquences pour la santé humaine ainsi que d'autres facteurs pertinents, y compris les Effets des diverses options sur les consommateurs, les producteurs, la santé animale et le commerce international. Les intervenants seront consultés à diverses étapes du processus décisionnel et au moment de l'exécution des décisions prises.

Il est important que le Canada collabore avec d'autres agences de réglementation et de santé publique en vue de partager des renseignements sur l'évaluation des risques de RAM. Une entente formelle avec d'autres juridictions pourrait se révéler nécessaire dans le but d'établir de meilleures communications.

Étapes-clés et calendrier

1. Formation du Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens - printemps 2005;
2. Préparation de l'ébauche de la liste des priorités pour les antimicrobiens à soumettre à une évaluation fondée sur les risques - printemps 2005;
3. Préparation de l'ébauche de modèle d'évaluation des risques - printemps 2005;
4. Consultation du Comité consultatif d'experts et finalisation de la liste des priorités et du modèle d'évaluation des risques - été/automne 2005;
5. Préparation du plan de participation du public (phase I) : mise à jour de la liste des priorités et finalisation du modèle et de l'approche d'évaluation des risques (été/automne 2005);
6. Initiation d'un profil de risque pour chaque élément de risque mis en priorité - automne 2005 (début).

Les étapes suivantes seront suivies pour chaque médicament :

7. Élaboration d'un profil de risque pour chaque élément de risque identifié;
8. Examen et prise de décision du CEDS (si aucun risque n'est déterminé, les étapes 9 à 15 ne seront pas nécessaires pour l'évaluation du médicament);
9. Communication de la décision de gestion aux promoteurs et demande de données supplémentaires;
10. Évaluation des données d'efficacité pour les allégations concernant les AMSC. Si les données d'efficacité n'appuient pas les allégations, prendre les mesures nécessaires;
11. Évaluation approfondie des risques. Des modèles d'évaluation des risques pourront être

- adoptés d'autres organismes de réglementation ou bien des évaluations de risques déjà fait pourraient être utilisés dans le contexte canadien et sur la base de données canadiennes;
12. Préparation d'un plan de participation du public (phase II). Consultations internes et externes, éducation et sensibilisation (des intervenants);
 13. Préparation de l'évaluation finale des risques;
 14. Considération (analyse d'options) et prise de décisions du CEDS;
 15. Consultations des intervenants et exécution des décisions;
 16. Répétition des étapes 6 à 14 pour chaque antimicrobien sur la liste des priorités à soumettre à une évaluation fondée sur les risques.

Annexe 1. Liste des priorités proposée pour l'analyse des stimulateurs de croissance (dans l'ordre décroissant d'importance)

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Importance pour la santé animale et questions connexes	Évaluations des risques précédentes	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Virginiamycine	Streptogramines	I - Très grande importance	Médicament de catégorie I uniquement, couramment utilisé comme stimulateur de croissance. Aussi utilisé à des fins prophylactiques et thérapeutiques.	<p>1. Australie - Probabilité d'infection résistante d'origine animale- faible</p> <p>Conséquence de l'infection résistante chez les humains sensibles - élevée</p> <p>2. É.-U. : Ébauche d'évaluation des risques publiée - Échec du traitement chez 2-39 personnes par année aux É.-U.</p> <p>3. Nouvelle-Zélande : Médicament important en médecine humaine dont l'efficacité doit être préservée</p> <p>4. Parrainé par l'industrie (données utilisées pour l'Australie et les É.-U.) - Moins d'une vie a été sauvée aux É.-U. et en Australie au cours des cinq années suivant l'interdiction du médicament</p> <p>5.U.E.</p>	<p>1. Australie : Allégations de stimulation de la croissance chez le poulet et le porc révoquées, utilisation prophylactique et thérapeutique autorisée</p> <p>3. Nouvelle-Zélande : Allégations de stimulation de la croissance révoquées</p> <p>5. U.E.: Utilisation des médicaments pour stimuler la croissance interdite depuis 1999</p>

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Importance pour la santé animale et questions connexes	Évaluations des risques précédentes	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Tylosine	Macrolides	II - Grande importance	Médicament important en médecine vétérinaire. Utilisé pour le traitement et la prophylaxie chez le poulet et le porc, et à des fins prophylactiques chez les bovins. Utilisé comme stimulateur de croissance chez le porc.	1. Nouvelle-Zélande : Tous les macrolides sont examinés ensemble. Nécessité de préserver l'efficacité de ces médicaments importants en médecine humaine. 2. Australie : Examen en cours 3. Parrainé par l'industrie (É.-U.) - Échec d'un traitement sur 10 millions à cause de <i>campylobacter</i> résistants 4. U.E.	1. Nouvelle-Zélande : Les allégations de stimulation de la croissance pour tous les macrolides révoquées 4. U.E. : Utilisation du médicament à des fins de stimulation de la croissance interdite depuis 1999
Érythromycine*	Macrolides	II - Grande importance	Principalement utilisée chez le poulet pour le traitement et la prévention des infections respiratoires.	1. Nouvelle-Zélande : Tous les macrolides sont examinés ensemble (voir la tylosine ci-dessus) 2. Australie : Examen en cours. 3. U.E.	1. Nouvelle-Zélande : Allégations de stimulation de la croissance révoquées 3. U.E. : Le médicament n'est pas utilisé comme AMSC
Lincomycine	Lincosamides	II - Grande importance	Importante pour le traitement et la prévention de la dysenterie et la pneumonie porcine. Stimulateur de croissance chez le poulet.	1.U.E.	1.U.E. : Le médicament n'est pas utilisé comme AMSC
Streptomycine*	Aminoglycosides	II - Grande importance	Utilisée en association avec des vitamines et d'autres antibiotiques pour atténuer l'effet des maladies sur la croissance	1.U.E.	1.U.E. : Le médicament n'est pas utilisé comme AMSC

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Importance pour la santé animale et questions connexes	Évaluations des risques précédentes	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Néomycine*	Aminoglycosides	II - Grande importance	Peu absorbée par l'intestin et utilisée pour le traitement de l'entérite bactérienne principalement avec d'autres antimicrobiens.	1.U.E.	1.U.E. : Le médicament n'est pas utilisé comme AMSC
Pénicilline G	Pénicillines	III - Importance moyenne	Couramment utilisée pour traiter diverses infections gram positives (voie orale ou parentérale) chez toutes les espèces animales. Aussi utilisée comme stimulateur de croissance avec la chlortétracycline ou les sulfamides.	1. É.-U. - Examen en 1989 par l' <i>Institute of Medicine</i> - Pénicillines comme stimulateurs de croissance - aucune conséquence significative pour la santé humaine. 2. U.E.	1. É.-U. : Autorisée à des fins de stimulation de la croissance 2. U.E. : Médicament interdit comme AMSC en 1960 ou 1970.
Oxytétracycline	Tétracyclines	III - Importance moyenne	Utilisée par voie parentérale pour traiter diverses infections causées par des bactéries, des mycoplasmes et quelques protozoaires. Utilisée oralement comme stimulateur de croissance.	1. É.-U. - Examen de 1989 de l' <i>Institute of Medicine</i> - Tétracycline comme stimulateur de croissance - aucune conséquence significative pour la santé humaine 2. U.E.	1. É.-U. : Autorisée à des fins de stimulation de la croissance 2. U.E. : Médicament interdit comme AMSC en 1960 ou 1970.
Chlortétracycline	Tétracyclines	III - Importance moyenne	Utilisée oralement pour la stimulation de la croissance ou la prévention et le traitement des maladies.		

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Importance pour la santé animale et questions connexes	Évaluations des risques précédentes	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Sulfaméthazine	Sulfamides	III - Importance moyenne	Utilisée pour le traitement de diverses infections causées par des bactéries et des protozoaires chez plusieurs espèces animales. D'autres sulfamides sont aussi utilisés par voie parentérale.	1. U.E	1. U.E. : Le médicament n'est pas utilisé comme AMSC
Bacitracine	Polypeptides	IV - Faible importance	Utilisée pour le traitement (topique) et comme stimulateur de croissance	1. Nouvelle-Zélande 2. U.E.	1. Nouvelle-Zélande : Allégations de stimulation de la croissance révoquées 2. U.E. : Utilisation du médicament à des fins de stimulation de la croissance interdite depuis 1999
Lasalocide, Salinomycine, Monensin, Narasin	Ionophores	IV - Faible importance	Groupe de stimulateurs de croissance couramment utilisés	1. U.E.	1. U.E. : L'utilisation du médicament pour stimuler la croissance sera interdite à partir de 2006
Bambermycine	Flavophospholipoles (glycolipides)	IV - Faible importance	Utilisée uniquement à des fins de stimulation de la croissance	1. U.E.	1. U.E. : L'utilisation du médicament pour stimuler la croissance sera interdite à partir de 2006

*Les allégations sur l'étiquette de ces médicaments comprennent la stimulation de l'appétit ou l'accélération du taux de croissance ou le maintien de la croissance en présence de certaines maladies. Toutefois, l'utilisation de ces médicaments est de courte durée et sert principalement à atténuer les effets des maladies. Si les étiquettes sont modifiées, les médicaments répondront à des allégations thérapeutiques et prophylactiques.

Annexe 2 : Liste des priorités proposée pour l'analyse des risques des antimicrobiens importants utilisés à des fins thérapeutiques et prophylactiques
(dans l'ordre décroissant d'importance)

(Note : Cette liste n'est pas complète et ne couvre pas tous les antimicrobiens homologués)

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Mode d'utilisation vétérinaire et importance pour la santé animale	Évaluations des risques antérieures	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Virginia-mycine	Streptogramines	I - Très grande importance	Utilisée à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme) et aussi utilisée pour le traitement de maladies.	Voir l'annexe 1 - plusieurs évaluations de risques	
Ceftiofur	Céphalosporines (3 ^e génération)	I - Très grande importance	Médicament de catégorie I	1. R.-U. : Évaluation des risques pour des bovins importés avec des Salmonella Newport résistantes, non publiée 2. U.E. : Mesures envisagées concernant le médicament	
Emrofloxacin	Fluoroquinolones	I - Très grande importance	Récemment homologuée et a été évaluée du point de vue des risques de RAM	1. FDA-CVM : L'utilisation thérapeutique chez le poulet a des conséquences pour la santé humaine 2. Nouvelle-Zélande : 3. R.-U. : En cours 4. Parrainée par l'industrie (É.-U.) : Aucun risque pour la santé humaine des utilisations chez le poulet ou les bovins 5. U.E. : Mesures envisagées	1. Recommandé de révoquer la licence d'utilisation chez le poulet 2. Nouvelle-Zélande : Seul le traitement individuel de sujets malades est autorisé; les traitements de masse ne le sont pas

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Mode d'utilisation vétérinaire et importance pour la santé animale	Évaluations des risques antérieures	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Tylosine, Tilmicosine, Érythromycine	Macrolides	II - Grande importance	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme). Médicament important en médecine vétérinaire. Utilisées pour le traitement et la prophylaxie chez le poulet, le traitement et la prophylaxie chez le porc et la prophylaxie chez les bovins.	1. Australie : Examen en cours 2. Nouvelle-Zélande : Médicament jugé important pour la médecine humaine 3. Tularthromycine RA de Pfizer - Aucun risque causé par le produit injectable	2. Nouvelle-Zélande : L'utilisation comme stimulateur de croissance n'est pas permise; le traitement thérapeutique et prophylactique sous la supervision d'un vétérinaire est autorisé
Lincomycine	Lincosamides	II - Grande importance	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme)		
Ampicilline-sulbactam	Pénicillines	II - Grande importance	Pénicilline à large spectre utilisée pour le traitement des infections respiratoires chez les bovins		
Streptomycine	Aminoglycosides	II - Grande importance	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance). Utilisée pour le traitement de la leptospirose et des désordres GI.		
Néomycine	Aminoglycosides	II - Grande importance	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance). Utilisée pour les traitements topiques et d'infections GI.		
Gentamicine	Aminoglycosides	II - Grande importance	Utilisée principalement par voie topique		
Pirlimycine	Lincosamides	II - Grande importance	Utilisée uniquement par voie intramammaire		
Tiamuline	Pleuromutines	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (prophylaxie). Voisine des macrolides		

Antimicrobien	Groupe	Importance pour la santé humaine (catégorie)	Mode d'utilisation vétérinaire et importance pour la santé animale	Évaluations des risques antérieures	
				Source et conclusions	Mesures recommandées
Spectinomycine	Aminocyclitols	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (prophylaxie). Voisine des aminoglycosides.		
Apramycine	Aminocyclitols	III - Importance moyenne	Voisine des aminoglycosides.		
Pénicilline G	Pénicillines	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme). Utilisée chez différentes espèces pour traiter diverses infections.		
Oxytétracycline	Tétracyclines	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme). Utilisée chez différentes espèces pour traiter diverses infections.		
Chlortétracycline	Tétracyclines	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme). Utilisée par voie orale principalement.		
Sulfaméthazine	Sulfamides	III - Importance moyenne	Utilisation à long terme (stimulation de la croissance et prophylaxie à long terme).		

**VII. DOCUMENT D'ORIENTATION SUR LES EXIGENCES RELATIVES AUX
ÉTUDES D'INNOCUITÉ MICROBIOLOGIQUE POUR LA PRÉPARATION DES
NOUVELLES PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

**DIRECTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES
DOCUMENT D'ORIENTATION À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE**

2005

Table des matières

- 2 Études d'innocuité microbiologique
 - 2.1 Produits antimicrobiens vétérinaires
 - 2.1.1 Renseignements sur les produits antimicrobiens
 - 2.1.2 Spectre d'activité des antimicrobiens
 - 2.1.3 Administration des antimicrobiens
 - 2.1.4 Études de résistance aux antimicrobiens
 - 2.1.4.1 Mécanisme de résistance
 - 2.1.4.2 Transfert des gènes de résistance aux antimicrobiens
 - 2.1.4.3 Résistance croisée
 - 2.1.4.4 Corésistance
 - 2.1.4.5 Développement de la résistance
 - 2.1.5 Effet sur la microflore intestinale des animaux
 - 2.1.6 Effet sur la microflore intestinale humaine
 - 2.1.7 Conséquences pour la médecine humaine
 - 2.1.8 Pharmacocinétique
 - 2.1.9 Renseignements historiques
 - 2.1.10 Combinaison de produits antimicrobiens
 - 2.1.11 Surveillance après l'autorisation
 - 2.1.12 Harmonisation mondiale
 - 2.2 Produits microbiens d'exclusion compétitive et administrés directement
 - 2.2.1 Renseignements sur le produit
 - 2.2.2 Profil de résistance aux antimicrobiens
 - 2.2.3 Effets sur la microflore intestinale des humains et des animaux

2 Études d'innocuité microbiologique

Dans cette section des exigences d'innocuité microbiologique chez les humains, des informations sont fournies sur les données requises pour démontrer l'innocuité microbiologique des produits pharmaceutiques. Cette section s'applique aux produits pharmaceutiques antimicrobiens ainsi qu'aux produits contenant des bactéries tels que les produits microbiens administrés directement. Pour les produits pharmaceutiques qui ne s'inscrivent pas dans ces deux catégories, le promoteur est invité à consulter la DMV sur les exigences qui s'appliquent en matière d'innocuité pour les humains.

2.1 Produits antimicrobiens vétérinaires

Cette section s'applique aux produits pharmaceutiques antimicrobiens (ce qui comprend les antibactériens, les antiparasitaires et les antiviraux). Cependant, les renseignements qui se trouvent dans ce document visent souvent les produits antibactériens. Les promoteurs d'autres produits antimicrobiens peuvent consulter la Direction des médicaments vétérinaires en vue d'obtenir des informations sur les exigences spécifiques qui s'appliquent à leurs présentations.

Les conséquences de l'utilisation des produits antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation sur le développement et le potentiel d'amplification et de propagation de la d'agents pathogènes humains résistants aux antimicrobiens sont considérées comme l'un des principaux aspects des études d'innocuité pour les humains.

L'objectif des présentes directives est de fournir les renseignements nécessaires pour évaluer les conséquences potentielles de l'utilisation de produits antimicrobiens vétérinaires sur le développement de la résistance aux antimicrobiens des bactéries d'origine animale, qui peuvent affecter la thérapie antimicrobienne en médecine vétérinaire et humaine. L'une des recommandations du *Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine*³ est d'effectuer des évaluations des risques d'effets potentiels sur la santé humaine de toutes les utilisations d'antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation. Les présentes directives accordent une grande importance à l'approche d'analyse préliminaire des risques. Elles décrivent les exigences en matière de données à soumettre pour évaluer, d'une part, le développement potentiel de la résistance ou de la résistance croisée aux produits antimicrobiens vétérinaires chez les bactéries telles qu'elles peuvent survenir chez les espèces ciblées, dans les conditions proposées d'utilisation des produits et, d'autre part, le transfert potentiel de bactéries résistantes ou de déterminants de la résistance aux humains.

³ Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaines. 2002. Utilisations des antimicrobiens chez les animaux destinés à l'alimentation au Canada : conséquences pour la résistance et la santé humaines. Disponible à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_report-rapport_06-27_cp-pc_f.html

Rapports de section

En règle générale, les études d'innocuité microbiologique requises pour l'évaluation de l'innocuité pour les humains d'un produit antimicrobien vétérinaire doivent comprendre les rapports de section décrits ci-dessous. Toutefois, les exigences spécifiques peuvent varier selon l'importance pour la médecine humaine de l'antimicrobien proposé ou d'après le mode d'utilisation de la préparation. Il est entendu que certaines études, dont il est question dans cette section, peuvent être identiques à celles qui doivent être effectuées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits chez les espèces ciblées. Dans ce cas, des références croisées doivent être fournies avec les études.

2.1.1 Renseignements sur les produits antimicrobiens

Les renseignements suivants doivent être inclus dans cette section :

- nom générique, nom chimique et structure chimique du médicament;
- nom du fabricant, renseignements sur la personne-ressource et le distributeur canadien;
- classe de l'antimicrobien;
- renseignements sur le mécanisme d'action (rapports publiés et(ou) études spécifiques entreprises par le promoteur);
- caractérisation du produit (c.-à-d. bactériostatique ou bactéricide).

2.1.2 Spectre d'activité des antimicrobiens

L'évaluation de la sensibilité aux antimicrobiens doit être effectuée selon des méthodes normalisées comportant des méthodes appropriées de contrôle de la qualité et faire l'objet de rapports quantitatifs de manière à faciliter la comparaison des résultats. Les données issues de tests de concentration inhibitrice minimum (CIM) effectués sur une variété de microorganismes ou tirées de publications doivent être fournies pour pouvoir déterminer le spectre d'activité de l'antimicrobien.

- Les données doivent être présentées de manière à mettre en lumière les CIM de pathogènes transmis par les aliments et de bactéries commensales. Elles peuvent être tirées de publications ou d'études menées par le promoteur. Selon le spectre d'activité, les organismes appropriés peuvent inclure :
 - ▶ des pathogènes transmis par les aliments : *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157:H7
 - ▶ d'autres bactéries transmises par les aliments : *E. coli* et *Enterococcus* spp.
- Les souches ou isolats utilisés doivent présenter une sensibilité normale et ne pas être déjà isolés par pression de sélection.
- Les données de CIM pour les agents zoonoses ciblés (selon les allégations sur l'étiquette) peuvent être obtenues dans la section sur l'efficacité clinique de la

- présentation.
- Les espèces et les sérotypes bactériens pertinents doivent être isolés sur les espèces ciblées.

2.1.3 Administration des antimicrobiens

Les renseignements sur l'administration du produit antimicrobien, qu'il soit administré à un sujet ou à un troupeau, la durée du traitement et la voie d'administration doivent être fournis pour faciliter la détermination du potentiel du produit de développer la résistance chez les organismes pathogènes ou de la flore bactérienne normale des animaux traités, ainsi que la détermination du potentiel de transmission de la résistance aux autres animaux.

2.1.4 Études de la résistance aux antimicrobiens

2.1.4.1 Mécanisme de résistance

La résistance à un antimicrobien donné peut être inhérente à l'espèce ou au genre bactérien (résistance intrinsèque ou naturelle) ou acquise par quelques souches d'une espèce habituellement sensible à l'antimicrobien analysé (résistance acquise). Les renseignements à fournir sur le mécanisme de résistance et sur la base génétique moléculaire de la résistance au produit antimicrobien peuvent provenir de publications ou d'études effectuées par le promoteur. Des renseignements sur des produits analogues de la même classe que le médicament analysé peuvent être fournis en l'absence de données sur le produit pharmaceutique.

S'il y a lieu, les renseignements sur les profils de résistance des microorganismes pertinents qui a émergé suite à l'utilisation du produit proposé ailleurs dans le monde et/ou des données Canadiennes doivent être fournies dans cette section. Cela comprend les modifications apportées au CIM d'antimicrobiens utilisés sur des isolats de microorganismes pertinents prélevés sur des cas cliniques ou dans le cadre d'essais sur le terrain ou d'autres utilisations de l'antimicrobien.

2.1.4.2 Transfert des gènes de résistance aux antimicrobiens

Le taux estimé de développement de la résistance ou des renseignements sur l'occurrence ou l'absence de transfert et le taux de transfert des gènes de résistance peuvent être extraits de publications pertinentes ou d'études effectuées par le promoteur. Un protocole reconnu à l'échelle internationale peut être utilisé dans la conduite d'études spécifiques visant à évaluer l'occurrence du transfert génétique. Le promoteur doit utiliser des zoopathogènes ciblés, des pathogènes pertinents transmis par les aliments et des organismes commensaux pertinents.

2.1.4.3 Résistance croisée

Les promoteurs doivent fournir dans cette section des renseignements sur la résistance croisée de microorganismes pertinents au produit pharmaceutique antimicrobien étudié et à d'autres antimicrobiens de la même classe ou de classe différente. Cela comprend une description du phénotype et du génotype, qui peut être extraite de publications ou d'études effectuées par le promoteur. Une explication scientifique pertinente doit être jointe, si les renseignements ne sont pas disponibles.

2.1.4.4 Corésistance

Le cas échéant, des renseignements sur la corésistance à l'antimicrobien en question et à d'autres antimicrobiens peuvent être extraits de publications ou d'études effectuées par le promoteur. Une description du phénotype et du génotype doit accompagner ces renseignements.

2.1.4.5 Développement de la résistance

S'il y a lieu, les études *in vitro* et *in vivo* correctement menées pour générer des données sur le taux et l'ampleur du développement de la résistance peuvent être décrites dans cette section. Les études *in vivo* peuvent comporter des études sur des animaux de laboratoire et (ou) des essais sur le terrain utilisant les animaux ciblés dans les conditions proposées d'utilisation du produit antimicrobien. La présente section peut également faire état d'études des fréquences de mutation *in vitro*.

2.1.5 Effet sur la microflore intestinale des animaux

Le promoteur doit fournir une discussion détaillée des renseignements fournis dans d'autres sections de la présentation en ce qui a trait à l'exposition de pathogènes transmis par les aliments et d'organismes commensaux de la substance microbiologique active de l'animal ciblé après l'administration du produit vétérinaire antimicrobien dans les conditions proposées d'utilisation et au potentiel de résistance sélective chez de telles bactéries. Lorsque les données sont disponibles, le promoteur doit joindre des renseignements sur les concentrations des composés actifs au plan microbiologique qui peuvent exister dans le gros intestin ou les fèces de l'espèce ciblée. Lorsque les données ne sont pas disponibles, les renseignements peuvent être extraits d'études pertinentes de métabolisme sur le tractus gastro-intestinal. Des renseignements doivent être joints aussi sur les effets attendus de l'antimicrobien sur le contenu de microorganismes du colon (y compris les bactéries anaérobies) et les profils de résistance des microorganismes pertinents chez les animaux ciblés ou les produits d'origine animale. Les bactéries visées par la présente section seraient les entéropathogènes zoonotiques tels que la *Salmonella*

spp., *Campylobacter* spp., les bactéries commensales du type *Escherichia coli* et les entérocoques. Le principal objectif de ces données est de déterminer l'effet du médicament sur l'excrétion des pathogènes dans les fèces et la durée de l'excrétion. Des arguments scientifiques pertinents doivent être fournis, si les renseignements ne sont pas disponibles.

2.1.6 Effet sur la microflore intestinale humaine

Les bactéries résistantes aux antibiotiques provenant d'animaux destinés à l'alimentation peuvent faciliter le développement d'une résistance aux antibiotiques chez les bactéries commensales humaines qui, d'ordinaire, colonisent les humains sans causer d'infection. Par conséquent, les effets microbiologiques *in vitro* et *in vivo* du médicament et de ses métabolites actifs au plan microbiologique sur la flore intestinale humaine doivent être examinés dans le cadre des considérations de éléments de l'innocuité humaine. Ces renseignements serviront également à calculer la dose journalière admissible (DJA) microbiologique. Les promoteurs trouveront tous les détails concernant ce calcul dans la Ligne directrice⁴ LD 36 du VICH. Le cas échéant, la DJA microbiologique peut être utilisée pour déterminer les limites maximales de résidus, comme il est décrit dans la section sur les études de résidus.

Les microorganismes représentatifs jugés pertinents aux études de la flore intestinale humaine comprennent, entre autres, les *Bactéroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus* et *Peptococcus/Peptostreptococcus* et *E. Coli*. Il est recommandé de tester au minimum 10 souches pour déterminer les CIM. Les déterminations de CIM doivent être effectuées dans le cadre d'essais normalisés reconnus afin d'établir les DJA microbiologiques conformément à la LD 36 du VICH.

2.1.7 Conséquences pour la médecine humaine

Les conséquences des nouveaux produits antimicrobiens vétérinaires administrés aux animaux destinés à l'alimentation sur l'efficacité des antimicrobiens utilisés en médecine humaine sont prises en considération lors du processus d'examen. Il est donc nécessaire d'évaluer l'importance de ces produits antimicrobiens en médecine humaine et leur potentiel de causer la résistance ou la résistance croisée aux antimicrobiens utilisés chez les humains. Les critères de détermination de l'importance sont les suivants :

- Indication du produit antimicrobien et disponibilité de thérapies antimicrobiennes

⁴ Ligne directrice à l'intention de l'industrie - VICH LD 36 : Études sur l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments de consommation humaine : méthode générale d'établissement d'une dose journalière admissible (DJA) microbiologique. La Ligne directrice peut être consultée à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/legislation/vet/guide-ld/vich/ich-cih_gl_36_f.html

- alternatives en cas d'émergence de la résistance à l'antimicrobien en question;
- Activité et mode d'action de l'antimicrobien;
- Mécanisme de résistance, potentiel de développement de la résistance, de la résistance croisée et (ou) de la corésistance et potentiel de transmission de gènes de résistance provenant de bactéries résistantes.

Les promoteurs sont invités à fournir une évaluation des risques que pourraient poser l'utilisation proposée de leurs produits antimicrobiens vétérinaires spécifiques quant à leurs conséquences pour la santé humaine. La méthodologie d'évaluation des risques employée peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative.

2.1.8 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques peuvent être extraites d'autres sections de la présentation. Les données pertinentes sur l'innocuité microbiologique à fournir ici sont les suivantes :

- données de concentrations sériques et plasmatiques en fonction du temps;
- demi-vie chez les espèces ciblées;
- biodisponibilité;
- liaison protéinique;
- données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ayant trait plus particulièrement aux concentrations prévues du produit pharmaceutique dans le tractus intestinal.

2.1.9 Renseignements historiques

S'il y a lieu, des renseignements historiques extraits de publications ou d'études sur des utilisations antérieurement approuvées du produit antimicrobien ou de produits apparentés doivent être fournis.

2.1.10 Combinaison de produits antimicrobiens

L'association de deux antimicrobiens ou plus ne doit être envisagée que s'il n'existe aucune autre solution alternative. Une justification scientifique solide doit être fournie à l'appui de la combinaison des produits antimicrobiens.

2.1.11 Surveillance après l'autorisation

Un programme de surveillance après l'autorisation ciblant l'émergence de la résistance aux antimicrobiens devrait être vu par le fabricant comme un aspect important du processus d'examen. De plus, les questions concernant l'utilisation prudente et les utilisations de médicaments en dérogation des directives de l'étiquette vis-à-vis la

surveillance de la résistance aux antimicrobiens devraient se voir accorder une attention particulière. La surveillance après l'autorisation est indispensable et la surveillance de la résistance aux antimicrobiens appartenant à des classes jugées comme importantes en médecine humaine devrait être d'autant plus rigoureuse, de manière à ce que l'on soit apte à détecter l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens assez rapidement pour permettre à des stratégies correctives d'être mises en place en tant qu'étape d'un examen efficace après l'autorisation.

2.1.12 Harmonisation mondiale

Les approches internationales de réglementation des produits antimicrobiens vétérinaires seront prises en considération dans le processus d'examen (par exemple, les GL 27⁵ et LD 36 du VICH et les lignes directrices et directives⁶ de l'OIE).

2.2 Produits microbiens d'exclusion compétitive et administrés directement

Les produits microbiens administrés directement (aussi appelés probiotiques) contiennent des quantités spécifiques de microorganismes connus censés avoir des effets bénéfiques sur la santé. Les produits d'exclusion compétitive sont utilisés pour empêcher la colonisation du tractus intestinal par des bactéries pathogènes telles que *Salmonella* en créant une barrière physique. Ces produits contiennent, en général, des microorganismes vivants non identifiés qui sont isolés du tractus gastro-intestinal d'animaux sains. L'utilisation des deux types de produits chez les animaux destinés à l'alimentation doit être approuvée par la Division de l'innocuité pour les humains de la Direction des médicaments vétérinaires.

Rapports de section

Les données à fournir sur les produits microbiens administrés directement et d'exclusion compétitive portent sur les éléments suivants:

2.2.1 Renseignements sur le produit

Les informations suivantes doivent être fournies dans la présente section :

- nom du produit;
- nom du fabricant, renseignements sur la personne-ressources et le distributeur

⁵ VICH GL 27 (Antimicrobial resistance : pre-approval) : Pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance. Disponible à l'adresse http://vich.eudra.org/pdf/01_2004/gl27_st7f.pdf

⁶ Office international des épizooties (OIE). 2001. Revue scientifique et technique de l'OIE, decembre 2001, volume 20(3), Paris, France.

- canadien;
- composition du produit : liste des ingrédients actifs y compris le genre, l'espèce et la souche. Comprend la source, la croissance et la méthode d'identification;
- administration du produit : espèces ciblées, dose, fréquence, voie d'administration, troupeau ou sujet individuel;
- conditions d'entreposage proposées;
- renseignements sur la pathogénicité pour les humains des organismes individuels dans les produits probiotiques (y compris la nature opportuniste des organismes).

2.2.2 Profil de résistance aux antimicrobiens

Des renseignements sur le profil de résistance aux antimicrobiens des composantes microbiennes doivent être fournis. Les valeurs doivent être déterminées selon des méthodes acceptées à l'échelle internationale.

- Des renseignements sur les mécanismes de résistance des composantes microbiennes montrant une résistance aux antimicrobiens importants en médecine humaine doivent être extraits de publications ou d'études menées par le promoteur.
- Si la résistance aux antimicrobiens est d'origine génétique, il doit être démontré si le facteur de résistance est mobile et transférable ou non à d'autres bactéries appartenant au même genre ou à d'autres genres. Les renseignements peuvent provenir de publications ou d'études menées par le promoteur.

2.2.3 Effets sur la microflore intestinale des animaux et des humains

Des renseignements sur l'innocuité et les effets indésirables des composantes microbiennes du produit dans le tractus gastro-intestinal des animaux et des humains doivent être extraits de publications ou d'études menées par le promoteur en vue d'évaluer l'innocuité microbiologique du produit.

VIII. CLASSIFICATION PROPOSÉE DES MÉDICAMENTS ANTIMICROBIENS

Les médicaments antimicrobiens sont principalement utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour le traitement, le contrôle et la prévention de maladies bactériennes. Des antimicrobiens sont également utilisés à d'autres fins, notamment dans l'industrie agro-alimentaire où ils servent à stimuler la croissance et à augmenter le rendement alimentaire. Il est bien établi que plusieurs des mêmes classes chimiques de médicaments antimicrobiens utilisées chez les animaux sont aussi utilisées chez les humains. Certains antimicrobiens sont des médicaments de dernier recours contre des infections parfois mortelles chez les humains. Si ces antimicrobiens deviennent inefficaces en raison du développement d'une résistance bactérienne, il est possible que des antimicrobiens alternatifs ne soient pas disponibles pour traiter les infections causées par les

bactéries résistantes. Il est, par conséquent, impératif d'adopter des mesures dans le but de remédier à la perte d'efficacité de ces médicaments d'importance vitale. Dans le contexte des efforts déployés pour assurer une utilisation prudente et judicieuse des antimicrobiens, une attention particulière est accordée à la façon dont ces médicaments sont utilisés chez les humains et chez les animaux.

Santé Canada reconnaît que tous les médicaments antimicrobiens disponibles sont importants. Toutefois, certains médicaments sont jugés plus importants que d'autres dans le traitement des infections bactériennes. La raison de leur classification selon leur importance relative en médecine humaine est décrite ci-dessous. Pour simplifier les choses, les médicaments sont classés en fonction de leur classe chimique et placés dans une catégorie dans laquelle s'inscrivent la majorité des médicaments appartenant à cette classe. Il est entendu que des médicaments d'une classe donnée peuvent ne pas tomber dans la même catégorie que d'autres médicaments de la même classe et de telles exceptions seront traitées au cas par cas.

Ce système de classification est un guide pour l'évaluation des nouvelles présentations de médicaments antimicrobiens à usage vétérinaire. Les promoteurs sont invités à prendre en considération cette classification lors de la préparation de nouvelles présentations de médicaments vétérinaires. En règle générale, les médicaments appartenant à une catégorie d'importance élevée seront examinés de façon plus rigoureuse par rapport à des médicaments de moindre importance. Cette classification sera mise à jour régulièrement et au fur et à mesure que la Direction des médicaments vétérinaires recevra des données et des preuves scientifiques sur les médicaments.

Raison d'être de la classification :

Les critères de classification des antimicrobiens sont fondés sur les facteurs suivants :

- Indications et disponibilité de thérapies antimicrobiennes alternatives : Un médicament utilisé pour combattre des infections parfois mortelles se verra assigner une cote plus élevée qu'un médicament employé de façon routinière dans le traitement d'infections non mortelles. Il sera également pris en considération l'existence de médicaments alternatifs acceptables au cas où les bactéries développeraient une résistance à ces médicaments d'importance vitale. Par exemple, pour un médicament appartenant à la catégorie I, il y a très peu ou pas de médicaments alternatifs ou alors les médicaments alternatifs disponibles sont classés dans la même catégorie.
- Activité et mode d'action : Cela comprend le spectre d'activité et l'efficacité d'un médicament donné. Une cote élevée sera assignée à un médicament avec un mode d'action innovateur.
- Mécanisme de résistance et potentiel de transfert : Ce facteur englobe les

mécanismes selon lesquels une bactérie développe une résistance à un médicament donné et le potentiel de développement chez la bactérie d'une résistance croisée ou d'une corésistance. Pour ce qui est du transfert potentiel, une cote plus élevée est assignée aux mécanismes de résistance codés sur un élément transmissible qu'aux mécanismes codés sur un chromosome.

1. Catégorie I : Très grande importance

Il s'agit d'antimicrobiens de la plus grande importance pour les humains. Ils sont utilisés dans le traitement d'infections bactériennes parfois mortelles. Il peut ne pas exister d'antimicrobiens alternatifs dans les cas d'émergence de la résistance à ces agents. Certains de ces agents ont des mécanismes d'action uniques et devraient donc être réservés au traitement d'infections graves. Les nouveaux antimicrobiens dont le spectre d'activité est indiqué contre les infections parfois mortelles ou qui ont des modes d'action uniques s'inscrivent dans cette catégorie. Les exemples comprennent les produits suivants :

- 1.1 Carbapénèmes
- 1.2 3e et 4e générations de céphalosporines
- 1.3 Fluoroquinolones
- 1.4 Glycopeptides
- 1.5 Kétolides
- 1.6 Monobactames
- 1.7 Oxazolidinones
- 1.8 Streptogramines

2 Catégorie II : Grande importance

Les antimicrobiens classés dans la catégorie II peuvent être utilisés pour traiter des infections graves et pour lesquels il existe des médicaments alternatifs. Des exemples de tels produits sont les suivants :

- 2.1 Aminoglycosides du groupe 1 (amikacine, gentamicine, kanamycine, nétilmicine, tobramycine)
- 2.2 Céphamycines
- 2.3 Lincosamides
- 2.4 Macrolides
- 2.5 Pénicillines du Groupe 1 (pénicillines en combinaison avec des inhibiteurs de β -lactamase qui dégrade les pénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines)
- 2.6 Rifamycines

3 Catégorie III : Importance moyenne

La majorité de ces antimicrobiens sont généralement utilisés pour traiter des infections

bactériennes non mortelles et courantes. Les bactéries résistantes à ces médicaments peuvent être combattues à l'aide d'antimicrobiens des catégories I et II. En voici des exemples :

- 3.1 Amynoglycosides du Groupe 2 (néomycine, streptomycine, spectinomycine)
- 3.2 Amphénicols
- 3.3 1ère et 2e générations de céphalosporines, sauf la céphamycine
- 3.4 Pénicillines du Groupe 2 (pénicillines naturelles, aminopénicillines, pénicillines résistantes à la pénicillinase)
- 3.5 Polymyxines
- 3.6 Quinolones (sauf les fluoroquinolones)
- 3.7 Sulfamides
- 3.8 Tétracyclines
- 3.9 Triméthoprime

4. Catégorie IV : Faible importance

Certains de ces antimicrobiens sont actuellement peu utilisés chez les humains, alors que d'autres tels que les ionophores ne sont pas utilisés en médecine humaine. En voici des exemples :

- 4.1 Bacitracine
- 4.2 Coumarines
- 4.3 Flavophospholipoles
- 4.4 Ionophores
- 4.5 Nitrofuranes
- 4.6 Quinoxalines

IX. COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

ÉBAUCHE DU CADRE DE RÉFÉRENCE

1. BUT

Conscient de la complexité scientifique des questions entourant la résistance antimicrobienne (RAM), Santé Canada entend obtenir des conseils d'experts d'un Comité consultatif d'experts sur l'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens. Le comité fournira des conseils sur les évaluations des risques disponibles, les méthodologies d'évaluation des risques et les applications de l'évaluation des risques et des effets bénéfiques sur la santé d'agents antimicrobiens spécifiques dans le but de prendre des décisions de gestion des risques fondées sur des preuves concernant l'utilisation de ces agents. Santé Canada s'attend à ce que les communautés médicale et scientifique participent plus largement au processus de prise de décisions réglementaires dans

le but d'augmenter la transparence et d'obtenir une orientation externe proactive, ce qui améliorera considérablement le processus d'examen des médicaments antimicrobiens et, par conséquent, aidera à maintenir et à améliorer la santé et la sécurité des Canadiens.

2. PORTÉE

La première tâche du Comité consultatif d'experts sera de passer en revue des informations scientifiques et de fournir des conseils d'experts sur l'évaluation des risques et des effets bénéfiques de l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les humains et les non humains. Le travail consistera aussi à faire un examen critique des méthodes d'évaluation des risques de résistance aux antimicrobiens et de leurs résultats dans les cas d'utilisations spécifiques d'antimicrobiens, de leur contribution à la résistance et de leur incidence sur la santé humaine.

3. RÔLE ET MANDAT DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS

Le rôle du Comité consultatif d'experts est de fournir des conseils et une assistance à Santé Canada de façon continue et opportune sur les points suivants :

- méthodes pour identifier et classer par priorités des questions liées à l'évaluation des risques que posent les agents antimicrobiens existants;
- évaluation des risques et de l'incidence sur la santé humaine de la résistance émergente, en propagation et persistante aux agents antimicrobiens nouveaux et existants utilisés dans la production animale ou en médecine vétérinaire;
- documents sur le profil des risques et (ou) sur l'évaluation des risques préparés par le Comité scientifique interministériel sur la RAM;
- évaluation des risques fournie par les promoteurs de médicaments à l'appui des nouvelles présentations de médicaments antimicrobiens ou d'agents antimicrobiens existants;
- questions soulevées directement par les présentations de médicaments antimicrobiens des promoteurs;
- détermination en vue de leur examen prioritaire des nouveaux produits antimicrobiens qui ne devraient pas contribuer à la RAM chez les agents pathogènes humains;
- interprétation des données générées par la recherche, la surveillance continue de la RAM et le contrôle de l'utilisation des agents antimicrobiens;
- questions soulevées par la surveillance de la RAM après l'autorisation des produits;
- stratégies de gestion des risques ou mesures d'intervention visant à diminuer les risques

de RAM et questions connexes; et

- évaluation de la mise en oeuvre des recommandations du « *Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d' antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine.* »

Le comité analyse les options qui s'offrent et formule des recommandations pour la résolution des problèmes. Santé Canada se réserve le pouvoir de décision finale et assume l'entière responsabilité de ses décisions dans tous les cas.

4. STRUCTURE HIÉRARCHIQUE

Le comité relève du directeur général ou de la directrice générale de la Direction des médicaments vétérinaires (DMV), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, qui est l'organisme responsable de la RAM au sein du gouvernement du Canada.

5. COMPOSITION DU COMITÉ / REPRÉSENTATION / COMPÉTENCES

Le comité est formé d'un petit groupe d'experts avertis, expérimentés et reconnus dans les domaines médicaux et scientifiques suivants :

- Évaluation des risques (évaluation de l'innocuité des aliments et des risques microbiens en particulier)
- Microbiologie (bactériologie ou spécialisation en résistance aux antimicrobiens plus particulièrement)
- Pharmacologie
- Médecine vétérinaire
- Médecine humaine et santé publique
- Epidémiologie
- Statistique

Le comité peut également comprendre des professionnels de la santé et des sciences qui pourraient apporter une contribution sur les divers aspects de l'évaluation des risques de RAM.

Les membres du comité sont choisis sur une liste de personnes proposées par les groupes d'intervenants tels que l'industrie pharmaceutique, les professionnels de la santé, les organismes de santé animale et les universités.

Les membres sont sélectionnés par le directeur général de la DMV, qui désigne aussi le président du comité. Le choix des membres doit, si possible, viser à établir une représentation équilibrée des deux sexes et des régions.

Le comité est formé de cinq à huit membres, dont un non-spécialiste. Il n'est pas nécessaire que

ce non-spécialiste ait une formation professionnelle dans les domaines d'expertise du comité, mais il devra bien connaître les questions émergentes et courantes en santé publique.

6. DURÉE DU MANDAT

Les membres sont nommés pour un mandat renouvelable de trois ans. Le directeur général de la DMV veillera à ce que les nominations soient ordonnées pour assurer la continuité des travaux et la rotation systématique des membres.

Les membres absents à deux réunions consécutives devront quitter le comité. Les membres pourront démissionner à tout moment sur un préavis remis par écrit au directeur général de la DMV; leur mandat pourra aussi être résilié sur un avis signifié par écrit du directeur général.

7. RÉUNIONS

Il est prévu que le Comité consultatif d'experts se réunira trois fois par année, mais il pourrait devoir tenir d'autres réunions, à la discrétion du président et en consultation avec le directeur général de la DMV. Normalement, les réunions devraient avoir lieu dans la Région de la Capitale nationale, mais les travaux pourraient en grande partie être menés en utilisant divers moyens de communications tels que la téléconférence ou la vidéoconférence.

Jusqu'à quatre employés de Santé Canada spécialistes dans les domaines d'expertise du comité pourront assister aux réunions à titre de membres secrétaires.

8. GESTION ET ADMINISTRATION

Le comité sera secondé par le Comité scientifique interministériel sur la RAM, qui réunit des représentants de Santé Canada, de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, de Pêches et Océans Canada et d'Environnement Canada.

Les fonctions de secrétariat seront assumées par la DMV. Des secteurs de programmes choisis de Santé Canada et de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) seront aussi appelés à remplir des fonctions de secrétariat.

L'ordre du jour des réunions du comité, les documents d'information et d'autres documents seront envoyés aux membres avant la tenue des réunions.

Les procès-verbaux des réunions seront distribués aux membres après l'approbation du président. Ils seront rédigés au niveau de détails minimum requis pour résumer efficacement les délibérations et refléter avec précision les décisions prises. Les points saillants des réunions seront communiqués aux intervenants, à la discrétion du directeur général de la DMV.

Santé Canada effectuera un examen annuel du rôle et des activités du comité pour s'assurer qu'il

continue de répondre aux besoins.

9. DÉDOMMAGEMENTS, IMMUNITÉ ET AIDE JURIDIQUE

Les membres du comité sont dédommagés pour leurs dépenses de voyage conformément à la politique du gouvernement fédéral. Étant considérés comme des « bénévoles » (c.-à-d. qu'ils ne perçoivent pas d'honoraires), les membres sont assujettis à la « Politique sur les bénévoles » du Conseil du Trésor et automatiquement protégés à des fins d'immunité et d'aide juridique.

10. AUTORISATION DE SÉCURITÉ

Tous les membres du comité devront se soumettre à une « vérification approfondie de la fiabilité » L'autorisation de sécurité à cette cote est valide pour une période de dix ans.

11. CONDUITE DES MEMBRES

On s'attend à ce que les membres du comité se conduisent de façon appropriée, de sorte que leur poste ne puisse pas être vu comme le moyen d'obtenir des avantages personnels ou pour d'autres personnes, entreprises ou organismes. Les documents confidentiels ou protégés qui quittent Santé Canada devront être placés en lieu sûr en tout temps et rendus à Santé Canada. Tous les membres devront aussi protéger et garder confidentiels les secrets commerciaux ou les renseignements protégés divulgués au cours des travaux du comité. Ils ne devront pas discuter de ces renseignements, documents et secrets avec des personnes qui ne siègent pas au comité, ni divulguer d'informations obtenues dans le cadre des travaux du comité ou au cours de présentations qui lui sont faites, jusqu'à ce qu'ils relèvent officiellement du domaine public.

12. CONFLITS D'INTÉRÊTS

Avant d'être nommés, les candidats seront tenus de remplir une déclaration sur les conflits d'intérêts divulguant à Santé Canada toute circonstance qui pourrait les placer ou les faire paraître comme placés dans une situation de conflit d'intérêts réelle, perçue ou potentielle. Il incombera aux membres nommés de mettre à jour leur déclaration, si leur situation personnelle devait changer en cours de mandat.

X. MANDAT DU COMITÉ SCIENTIFIQUE INTERMINISTÉRIEL SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

MANDAT

Effectuer des évaluations des risques⁷ d'exposition des Canadiens et des Canadiennes aux agents favorisant la résistance aux antimicrobiens par des moyens divers; générer et évaluer les approches et les options possibles pour remédier à la RAM ou la prévenir et les classer par ordre de priorité selon leur degré de minimisation des risques évalués.

RÔLES ET RESPONSABILITÉS

1. Il incombe aux membres du Comité i) d'informer ce dernier de façon opportune des enjeux et des développements relatifs à leurs programmes respectifs se rapportant à la recherche scientifique, aux développements sur la scène internationale dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens et aux données ou activités de surveillance et de tout autre renseignement pertinent d'une façon opportune afin de permettre la mise en oeuvre d'une approche prompte, cohérente et uniforme d'évaluation des risques liés à la résistance; ii) d'atteindre un consensus sur les connaissances scientifiques concernant les enjeux liés à la résistance;
2. Fournir les résultats des évaluations des risques et proposer des approches potentielles au Comité politique interministériel sur la résistance aux antimicrobiens; et appuyer les travaux de ce comité, lequel est chargé d'examiner d'autres facteurs (p. ex., socioéconomiques, culturels, éthiques) en vue d'élaborer des stratégies de gestion des risques et des politiques canadiennes liées aux enjeux posés par la résistance;
3. Obtenir les ressources nécessaires pour accroître la capacité du Comité, par exemple :
 - pour tenir pleinement compte des résultats du « *Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaines* » et les évaluer;
 - pour tenir pleinement compte du Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA);
4. Continuellement élaborer, examiner et mettre à jour, avec justifications à l'appui, les évaluations des risques pour la santé;
5. Fournir, en temps opportun, des conseils en réponse aux demandes quotidiennes de renseignements émanant de l'interne et de l'externe sur la résistance aux antimicrobiens;

⁷ L'évaluation des risques comprend la détermination de la probabilité (p. ex., un sur un million) qu'un effet indésirable spécifique sur la santé se manifeste après l'exposition à un agent, un produit, une maladie ou à un autre facteur (comme le définit le Cadre de gestion des risques)

6. Déterminer et classer par ordre de priorités les besoins en matière de recherche et d'informations pour combler les lacunes au niveau de l'information concernant la résistance aux antimicrobiens;
7. Chaque représentant a la responsabilité de rapporter à son organisme les développements d'après les comptes rendus de décisions et autres documents du comité et au moyen de notes communes d'information, dans la mesure du possible.

RAPPORTS HIÉRARCHIQUES

Le président ou la présidente du Comité scientifique relève du Comité exécutif de la Direction générale (CEDG) / Comité de gestion des risques (CGR) de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada et, au besoin, du Comité exécutif ministériel (CEM) / Comité de gestion des risques (CGR), par l'entremise du responsable du dossier ou de son délégué ou de sa déléguée.

XI. MANDAT DU COMITÉ POLITIQUE INTERMINISTÉRIEL SUR LA RAM

MANDAT

Élaborer des politiques canadiennes pour contrer l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens.

RÔLES ET RESPONSABILITÉS

1. Il incombe aux membres de l'équipe d'informer celle-ci de façon opportune, cohérente et uniforme des enjeux et des développements relatifs à leurs programmes respectifs (p. ex. normes nationales et internationales et/ou politiques économiques; légales; éthiques) concernant l'évaluation et la gestion des risques de résistance aux antimicrobiens;
2. Conformément aux Normes de gestion du processus de réglementation fédérale, appliquer le Cadre décisionnel de Santé Canada et, notamment, la composante sur la participation des intervenants de manière que le Comité politique interministériel sur la RAM puisse déterminer les options qui s'offrent en matière de gestion des risques d'après les résultats des évaluations des risques menées par l'équipe scientifique et d'autres considérations telles que les incidences sociales, culturelles, politiques, environnementales et économiques;
3. Enrôler les personnes-ressources nécessaires pour accroître la capacité du Comité :
 - pour tenir pleinement compte des résultats du « *Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaines* » et les évaluer;
 - pour tenir pleinement compte des travaux du Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA);
4. Fournir des conseils en temps opportun au sujet des stratégies et des politiques de gestion des risques en réponse aux demandes quotidiennes émanant de l'interne et de l'externe;
5. Déterminer et classer par priorités les besoins en matière de recherche sur les politiques et les lacunes scientifiques concernant la résistance aux antimicrobiens;
6. Chaque représentant a la responsabilité de rapporter à son organisme les développements des travaux.

OBJECTIFS

1. Recenser les domaines de préoccupation et les enjeux des divers programmes, directions générales et ministères en ce qui touche les utilisations humaines et non humaines d'agents antimicrobiens. Le comité doit fournir des conseils sur les stratégies de gestion des risques et l'élaboration de politiques sur la RAM;

2. Participer au processus décisionnel continu en matière de politiques sur la RAM de la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) et fournir des conseils à l'Équipe de la RAM de la DMV pour l'élaboration d'un cadre exhaustif de politiques sur la résistance aux antimicrobiens;
3. Participer à la détermination et au classement par priorités des besoins en matière de recherche sur les politiques et des lacunes scientifiques en ce qui concerne la résistance aux antimicrobiens.
4. Collaborer étroitement avec l'Équipe scientifique sur la RAM de Santé Canada et examiner les conclusions et les évaluations de cette équipe, du Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA) et du « *Comité consultatif d'experts sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaines* » afin d'en tenir compte au cours de l'élaboration de politiques sur la RAM..
5. Examiner les politiques internationales concernant la RAM en vue d'en tenir compte au cours du processus décisionnel.

RAPPORTS HIÉRARCHIQUES

Le président ou la présidente du Comité politique relève du Comité exécutif de la Direction générale (CEDG) / Comité de gestion des risques (CGR) de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada et, au besoin, du Comité exécutif ministériel (CEM) / Comité de gestion des risques (CGR), par l'entremise du responsable du dossier ou de son délégué ou de sa déléguée.