



*Codex texts on
foodborne
antimicrobial
resistance*



*Textes du Codex
concernant
la résistance
aux antimicrobiens
d'origine alimentaire*



*Textos del Codex
sobre resistencia
a los antimicrobianos
transmitida
por los alimentos*



**Food and Agriculture Organization
of the United Nations**

**Organisation des Nations Unies
pour l'alimentation et l'agriculture**

**Organización de las Naciones Unidas
para la Alimentación y la Agricultura**



**World Health
Organization**

This special publication has been prepared to support the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) that WHO is developing in collaboration with FAO and OIE with a view to its adoption in May 2015.

The publication compiles the two Codex specific texts on foodborne AMR: *Guidelines for Risk Analysis of Foodborne Antimicrobial Resistance* (CAC/GL 77-2011) and *Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance* (CAC/RCP 61-2005). Specific standards of importance to animal production are published by the OIE.

Cette publication spéciale est destinée à soutenir le Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens que l'OMS élabore actuellement en collaboration avec la FAO et l'OIE.

La publication rassemble les deux textes spécifiques du Codex sur la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire: les *Lignes directrices pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire* (CAC/GL 77-2011) et le *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* (CAC/RCP 61-2005).

Esta publicación especial ha sido elaborada como apoyo al Plan de Acción Global para la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) que la OMS está llevando a cabo en colaboración con la FAO y OIE.

La publicación recoge los dos textos específicos del Codex sobre resistencia AMR transmitida por los alimentos: *Directrices para el análisis de riesgos de resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos* (CAC/GL 77-2011) y *Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos* (CAC/RCP 61-2005).



*Codex texts on
foodborne
antimicrobial
resistance*



*Textes du Codex
concernant
la résistance
aux antimicrobiens
d'origine alimentaire*



*Textos del Codex
sobre la resistencia
a los antimicrobianos
transmitida
por los alimentos*

Food and Agriculture
Organization of the United Nations
and World Health Organization
Rome 2015



5 *Codex texts on
foodborne
antimicrobial
resistance*



73 *Textes du Codex
concernant
la résistance
aux antimicrobiens
d'origine alimentaire*



149 *Textos del Codex
sobre la resistencia
a los antimicrobianos
transmitida
por los alimentos*

The designations employed and the presentation of material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) or of the World Health Organization (WHO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. The mention of specific companies or products of manufacturers, whether or not these have been patented, does not imply that these are or have been endorsed or recommended by FAO or WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters. All reasonable precautions have been taken by FAO and WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall FAO and WHO be liable for damages arising from its use.

The views expressed herein are those of the authors and do not necessarily represent those of FAO or WHO.

ISBN 978-92-5-008610-1
© WHO and FAO, 2015

All rights reserved. WHO and FAO encourage the use, reproduction and dissemination of material in this information product. Except where otherwise indicated, material may be copied, downloaded and printed for private study, research and teaching purposes, provided that appropriate acknowledgement of WHO and FAO as the source and copyright holder is given and that WHO and FAO's endorsement of users' views, products or services is not implied in any way.

Publications of the World Health Organization are available on the WHO web site (www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press through the WHO web site (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

All requests for translation and adaptation rights, and for resale and other commercial use rights should be made via www.fao.org/contact-us/licencerequest or addressed to copyright@fao.org.

FAO information products are available on the FAO website (www.fao.org/publications) and can be purchased through publications-sales@fao.org



*Codex texts on
foodborne
antimicrobial
resistance*



C O D E X A L I M E N T A R I U S

This special publication has been prepared to support the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) that WHO is developing in collaboration with FAO and OIE.

The publication compiles the two Codex specific texts on foodborne AMR:

☒ *Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance (CAC/GL 77-2011)*

Pag. 7

and

☒☒ *Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance (CAC/RCP 61-2005)*

Pag. 49



Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance

CAC/GL 77-2011
Adopted 2011



C O D E X A L I M E N T A R I U S

TABLE OF CONTENTS

11	<i>Acronyms</i>
13	1. Introduction
15	2. Scope
15	3. Definitions
17	4. General Principles for Foodborne AMR Risk Analysis
17	5. Framework for Foodborne AMR Risk Analysis
19	6. Preliminary Foodborne AMR Risk Management Activities
19	6.1 Identification of an AMR food safety issue
19	6.2 Development of a foodborne AMR risk profile
20	6.3 Ranking of the food safety issues and setting priorities for risk assessment and management
20	6.4 Establishment of preliminary risk management goals
20	6.5 Establishment of a risk assessment policy
21	6.6 Commission a foodborne AMR risk assessment
21	7. Foodborne AMR Risk Assessment
21	7.1 Sources of information
22	7.2 Process of foodborne AMR risk assessment
23	7.3 Hazard identification
23	7.4 Exposure assessment
26	7.5 Hazard characterization
27	7.6 Risk characterization
28	8. Foodborne AMR Risk Management
29	8.1 Consideration of the foodborne AMR risk assessment results
29	8.2 Identification of foodborne AMR RMOs
30	8.3 Evaluation of foodborne AMR RMOs
33	8.4 Selection of foodborne AMR RMOs



- 34 8.5 Implementation of foodborne AMR risk management decision(s)
- 34 8.6 Monitoring and review of foodborne AMR risk management measures
- 35 **9. Surveillance of Use of Antimicrobial Agents and AMR Microorganisms and Determinants**
- 35 **10. Foodborne AMR Risk Communication**
- 36 10.1 Foodborne AMR Risk Communication as a Risk Management Tool

- 37 *Appendix 1*
Elements for Consideration in a Foodborne AMR Risk Profile
- 40 *Appendix 2*
Suggested Elements for Consideration in a Foodborne AMR Risk Assessment
- 44 *Appendix 3*
Examples of Qualitative Foodborne AMR Risk Assessment

ACRONYMS

ALOP	Appropriate Level of Protection
AMR	Antimicrobial Resistance / Antimicrobial Resistant
CAC/GL	Codex Alimentarius Commission / Guidelines
CAC/RCP	Codex Alimentarius Commission / Code of Practice
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FSO	Food Safety Objective
GHP	Good Hygiene Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
GVP	Good Veterinary Practices
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
MICs	Minimal Inhibitory Concentrations
OIE	World Organisation for Animal Health
PC	Performance Criterion
PO	Performance Objective
RMO	Risk Management Option
WHO	World Health Organization
WTO/SPS	World Trade Organization Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures





1. INTRODUCTION

Antimicrobial resistance (AMR; also used for “antimicrobial resistant” in this document) is a major global public health concern and a food safety issue. When pathogens become resistant to antimicrobial agents they can pose a greater human health risk as a result of potential treatment failure, loss of treatment options and increased likelihood and severity of disease. Problems related to AMR are inherently related to antimicrobial use in any environment, including human and non-human uses. The use of antimicrobial agents in food producing animals/crops provides a potentially important risk factor for selection and dissemination of AMR microorganisms and determinants from animals/food crops to humans via the consumption of food.

In accordance with Codex principles, risk analysis is an essential tool in assessing the risk to human health from foodborne AMR microorganisms and determining appropriate risk management strategies to control those risks. Over the past decade, there have been significant developments with respect to the use of risk analysis approaches in addressing AMR. A series of FAO/OIE/WHO expert consultations on AMR have led to agreement that foodborne AMR microorganisms are potential microbiological food safety hazards. Consequently, the need for the development of a structured and coordinated approach for AMR risk analysis has been emphasized^{1,2,3,4}. WHO/FAO and OIE guidelines on risk analysis provide broad, structured approaches to address the potential public health impact of AMR microorganisms of animal/crop ori-

¹ FAO/OIE/WHO. 2003. First Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment, Geneva, Switzerland, 1–5 December 2003. <http://www.who.int/foodsafety/micro/meetings/nov2003/en/>

² FAO/OIE/WHO. 2004. Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options, Oslo, Norway, 15–18 March 2004. <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/mar04/en/index.html>

³ FAO/OIE/WHO. 2006. Joint FAO/OIE/WHO Expert Meeting on Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance, Seoul, Republic of Korea, 13–16 June 2006 ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/aquaculture_rep_13_16june2006.pdf.

⁴ FAO/OIE/WHO. 2008. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials Report of the FAO/WHO/OIE Expert meeting, FAO, Rome, Italy, 26–30 November 2007. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/i0204e/i0204e00.pdf>



gin via food^{5,6}. However, a consolidated framework specific to foodborne AMR risk analysis was considered necessary, due to the biological complexity of AMR, the multidisciplinary aspects of AMR within the entire food production to consumption continuum and the need to identify appropriate risk management strategies.

More specifically, these guidelines provide a structured risk analysis framework to address the risks to human health associated with the presence in food and animal feed, including aquaculture, and the transmission through food and animal feed, of AMR microorganisms or determinants linked to non-human use of antimicrobial agents.

The initial part of the risk analysis framework consists of a group of tasks collectively referred to as "Preliminary Risk Management Activities", which are carried out by the risk managers. This allows the risk manager to decide what action to take. This may involve the establishment of a risk assessment policy and the commissioning of a risk assessment or another appropriate action. If it is decided to commission a risk assessment, the preliminary risk management activities will provide some of the basic information required by risk assessor undertaking this task. Following parts of the risk analysis framework include the identification, evaluation, selection and implementation of appropriate risk management actions to, if necessary, minimise and contain the identified risk to human health. Risk managers are responsible for verifying that the risk management measures implemented are achieving the intended results, that unintended consequences associated with the measures are limited and that the risk management goals can be achieved. Good communication among risk assessors, managers and interested parties is essential for a transparent and informed risk analysis.

These guidelines present components of foodborne AMR risk analysis in a chronological order of the risk analysis process. For better readability, the "Foodborne AMR risk communication" and "Surveillance of use of antimicrobial agents and AMR microorganisms and determinants" sections are placed at the end of the document, recognizing that the activities identified within these sections are applicable throughout the process.

This document should be read in conjunction with the *Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments* (CAC/IGL 62-2007), the *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment* (CAC/IGL 30-1999), the *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Management* (CAC/IGL 63-2007), the *Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance* (CAC/RCP 61-2005), the *Code of Hygienic Practice for Meat* (CAC/RCP 58-2005), the *Code of Hygienic Practice for Milk and Milk Products* (CAC/RCP 57-2004) and the *Code of Hygienic Practice for Eggs and Eggs Products*

⁵ FAO/WHO. 2006. Food safety risk analysis: A guide for national safety authorities. (FAO Food and Nutrition Paper 87). <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0822e/a0822e00.pdf>

⁶ OIE. *Terrestrial Animal Health Code* (Section Veterinary Public Health). http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_sommaire.htm



(CAC/RCP 15-1976). Risk analysis of AMR on animal feeds may also consider the *Code of Practice on Good Animal Feeding* (CAC/RCP 54-2004), as well as *Animal Feed Impact on Food Safety*⁷ and the chapters related to the control of AMR in the *OIE Terrestrial Animal Health Code*⁶.

2. SCOPE

The scope of these guidelines is to provide science-based guidance on processes and methodology for risk analysis and its application to foodborne AMR related to non-human use of antimicrobial agents. The guidelines aim to assess the risk to human health associated with the presence in food and animal feed, including aquaculture, and the transmission through food and animal feed, of AMR microorganisms and determinants, to provide advice on appropriate risk management activities to reduce such risk. The guidelines will further address the risk associated with different sectors of antimicrobial agent use such as veterinary applications, plant protection or food processing.

As there are existing Codex or internationally recognized guidelines, the following areas related to antimicrobial agents or AMR are outside the scope of this document: residues of antimicrobial agents in food; AMR marker genes in recombinant-DNA plants and recombinant DNA microorganisms⁸; non-genetically modified microorganisms (for example, starter cultures) intentionally added to food with a technological purpose⁹; and certain food ingredients, which could potentially carry AMR genes, such as probiotics¹⁰.

3. DEFINITIONS

The following definitions are included to establish a common understanding of the terms used in this document. The definitions presented in the *Codex Procedural Manual* and the *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment* (CAC/GL 30-1999) are applicable to this document.

Adverse Health Effect – An undesirable or unwanted outcome in humans. In this document, this refers to the human infections caused by AMR microorganisms and determinants in food or acquired from food of animal/crop origin as well as increased frequency of infections and treatment failures, loss of

⁷ FAO/WHO. 2008. *Animal Feed Impact on Food Safety*. Report of the FAO/WHO Expert Meeting FAO Headquarters, Rome 8–12 October 2007. <http://ftp.fao.org/docrep/fao/010/a1507e/a1507e00.pdf>.

⁸ The food safety assessment on the use of antimicrobial resistance marker genes in recombinant-DNA plants is addressed in the *Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants* (CAC/GL 45-2003).

⁹ The food safety assessment on the use of antimicrobial resistance marker genes in recombinant-DNA microorganisms is addressed in the *Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms* (CAC/GL 46-2003).

¹⁰ The food safety assessment on the use of probiotics in foods is addressed in a Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Foods (FAO/WHO, 2002).

treatment options, and increased severity of infections manifested by prolonged duration of disease, increased hospitalization and mortality¹.

Antimicrobial Agent – Any substance of natural, semi-synthetic, or synthetic origin that at in vivo concentrations kills or inhibits the growth of microorganisms by interacting with a specific target³.

Antimicrobial Class – Antimicrobial agents with related molecular structures, often with a similar mode of action because of interaction with a similar target and thus subject to similar mechanism of resistance. Variations in the properties of antimicrobial agents within a class often arise as a result of the presence of different molecular substitutions, which confer various intrinsic activities or various patterns of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

Antimicrobial Resistance (AMR) – The ability of a microorganism to multiply or persist in the presence of an increased level of an antimicrobial agent relative to the susceptible counterpart of the same species⁹.

Antimicrobial Resistance Determinant – The genetic element(s) encoding for the ability of microorganisms to withstand the effects of an antimicrobial agent. They are located either chromosomally or extra-chromosomally and may be associated with mobile genetic elements such as plasmids, integrons or transposons, thereby enabling horizontal transmission from resistant to susceptible strains.

Commensal – Microorganisms participating in a symbiotic relationship in which one species derives some benefit while the other is unaffected. Generally, commensal microorganisms are considered to be non-pathogenic in their normal habitat but may, in certain circumstances, become opportunistic pathogens.

Co-Resistance – The ability of a microorganism to multiply or persist in the presence of different classes of antimicrobial agents due to possession of various resistance mechanisms.

Cross-Resistance – The ability of a microorganism to multiply or persist in the presence of other members of a particular class of antimicrobial agents or across different classes due to a shared mechanism of resistance.

Extra- or Off-Label Use – The use of an antimicrobial agent that is not in accordance with the approved product labelling.

Foodborne Pathogen – A pathogen present in food, which may cause human disease(s) or illness through consumption of food contaminated with the pathogen and/or the biological products produced by the pathogen.

Food Producing Animals – Animals raised for the purpose of providing food to humans.

Interpretive Criteria – These are specific values such as minimal inhibitory concentrations (MICs) or inhibition zone diameters on the basis of which bacteria can be assigned to categories of either 'susceptible', 'intermediate' or 'resistant'.

Pathogen – A microorganism that can cause infection, illness or disease.

Risk Management Option (RMO) – A specific action that could be implemented to mitigate risk at various control points throughout the food production to consumption continuum.



4. GENERAL PRINCIPLES FOR FOODBORNE AMR RISK ANALYSIS

The *Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments* (CAC/GL 62-2007) shall apply to all aspects of foodborne AMR risk analysis. General principles specific to foodborne AMR risk analysis are as follows.

Principle 1: Foodborne AMR risk analysis should consider the impact of foodborne AMR on human health as a result of non-human use of antimicrobial agents.

Principle 2: Foodborne AMR risk analysis should consider the selection and dissemination of foodborne AMR through the food production to consumption continuum.

Principle 3: Foodborne AMR risk analysis should give consideration to relevant international documents (for example, recommendations of the "Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials") for setting priorities for risk assessment and/or risk management activities.

Principle 4: Foodborne AMR risk analysis should consider national and regional differences in the use of antimicrobial agents, human exposure to and prevalence of foodborne AMR microorganisms and determinants, as well as available risk management options (RMOs).

Principle 5: Foodborne AMR risk analysis should build on *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment* (CAC/GL 30-1999) and *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Management* (CAC/GL 63-2007) and, in addition, needs to consider factors relating to the antimicrobial susceptibility of the microorganism(s) in question and related consequences to treatment of human disease resulting from exposure to AMR microorganisms.

Principle 6: Foodborne AMR risk analysis should focus on clearly defined combinations of the food commodity, the AMR microorganism and determinants and the antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed. Co-resistance and cross-resistance should be considered in certain situations.

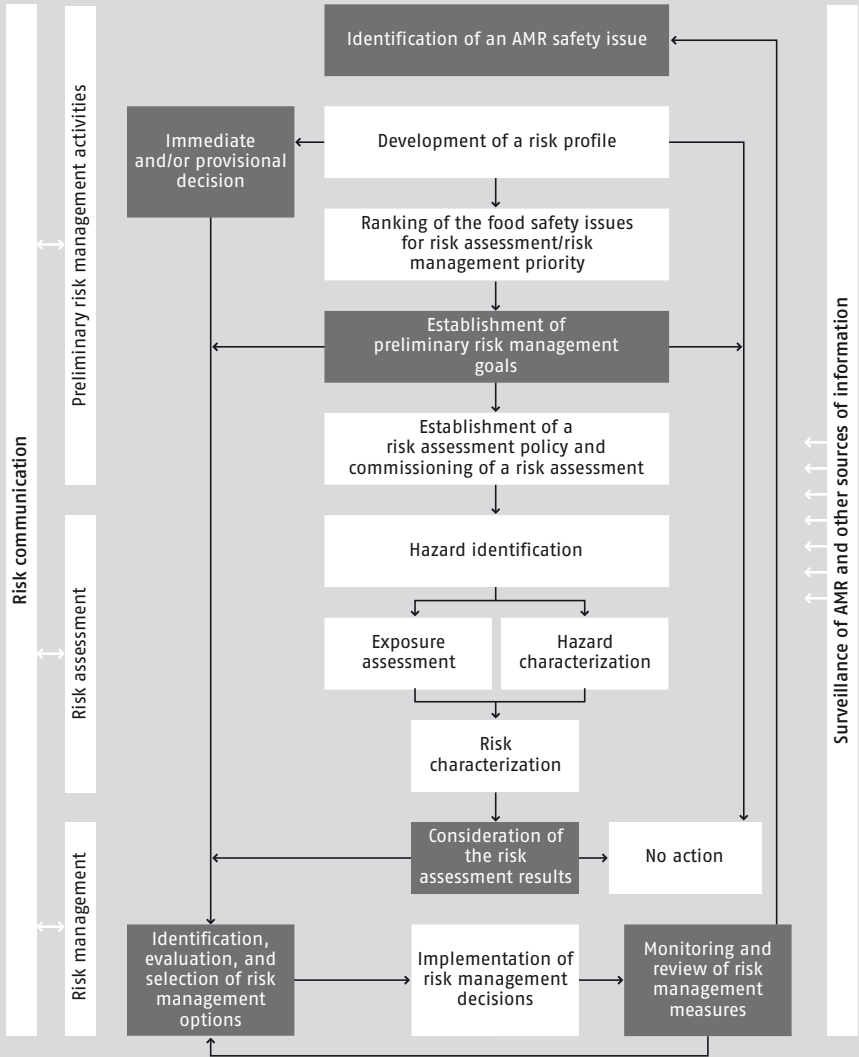
Principle 7: Monitoring and surveillance of the use of antimicrobial agents and prevalence of AMR microorganisms and determinants are critical to evaluating and determining the effectiveness of implemented risk management measures and informing all levels of risk analysis.

Principle 8: Evaluation of pre-harvest foodborne AMR RMOs should include, whenever appropriate, animal health aspects relevant to food safety. Foodborne AMR risk analysis when considering such animal health aspects should take into account relevant OIE standards.

5. FRAMEWORK FOR FOODBORNE AMR RISK ANALYSIS

Figure 1 provides an overview of the framework for foodborne AMR risk analysis as presented in this document. The diagram is intended to aid risk managers by identifying decision points and placing the components of risk analysis in relation

Figure 1. Framework for Foodborne AMR Risk Analysis



Note: The boxes in grey highlight the key decision points in the framework of foodborne AMR-risk analysis.



to one another, such as: i) sequencing of steps that are included in preliminary risk management activities; ii) steps for conducting risk assessment; iii) the process for identification, evaluation, selection, implementation and monitoring and review of RMOs; and iv) elements and activities used throughout the process, including risk communication and surveillance of the use of antimicrobial agents and AMR. Surveillance, while not a conventional component of risk analysis, is considered integral to each step of the foodborne AMR risk analysis.

6. PRELIMINARY FOODBORNE AMR RISK MANAGEMENT ACTIVITIES

A potential food safety issue may arise when AMR microorganisms or determinants are present in, and/or transmitted to, humans from food. Foodborne exposure to these AMR microorganisms or determinants may adversely impact human health. The risk manager initiates the risk management process with the preliminary risk management activities to determine the scope and magnitude of the food safety issue and, where necessary, to commence activities to manage the identified risk.

6.1 IDENTIFICATION OF AN AMR FOOD SAFETY ISSUE

This is the initial step in which risk managers identify and briefly describe the AMR food safety issue, i.e. the defined combination of the hazard(s) (AMR microorganisms and/or determinant(s)), the antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed and the food commodity in which the hazard is identified. AMR food safety issues may be identified on the basis of information arising from a variety of sources, as described in Section 7.1.

6.2 DEVELOPMENT OF A FOODBORNE AMR RISK PROFILE

The foodborne AMR risk profile is a description of a food safety problem and its context. This risk profile presents, in a concise form, the current state of knowledge related to the food safety issue, describes current control measures and RMOs that have been identified to date and the food safety policy context that will influence further possible actions. It is important to note that the risk profile is a scoping exercise to describe and define the pertinent factors that may influence the risk posed by the hazard. It is not intended to be an abbreviated version of a risk assessment. The risk profile is usually developed by personnel with specific scientific expertise on the food safety issue of concern and understanding of AMR risk assessment techniques. Interested parties who are familiar with the relevant food production chain and related production techniques should be consulted.

The depth and breadth of the foodborne AMR risk profile may vary depending on the needs of the risk managers and the complexity and urgency of the food safety issue. A list of elements for consideration in a foodborne AMR risk profile is described in Appendix 1 of this document. Additional risk profile elements can be found in *The Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Management* (CAC/GL 63-2007). In addition, it is important to consider critical-

ly important antimicrobial agent lists developed by international organizations and national/regional authorities (e.g., see Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials, Rome 2008¹¹).

Consideration of the information given in the risk profile may result in options leading to a range of initial decisions, such as determining that no further action is needed, commissioning a foodborne AMR risk assessment, establishing additional information gathering pathways or implementing immediate risk mitigation management.

When there is evidence that a risk to human health exists but scientific data are insufficient or incomplete, it may be appropriate for risk managers to make a provisional decision, while obtaining additional information that may inform and, if necessary, modify the provisional decision. In those instances, the provisional nature of the decision and the timeframe or circumstances under which the provisional decision will be reconsidered (e.g. after the completion of a risk assessment) should be communicated to all interested parties when the decision is initially made.

6.3 RANKING OF THE FOOD SAFETY ISSUES AND SETTING PRIORITIES FOR RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT

Given the potentially high resource costs associated with conducting risk assessments and/or implementing risk management decisions, the AMR risk profile provides the principal resource that should be used by risk managers in risk ranking or prioritization of this AMR food safety issue among numerous other food safety issues.

Beyond the description of the AMR food safety issue provided by the risk profile, other criteria may be used for ranking or prioritization. These are generally determined by the risk managers in conjunction with interested parties and in consultation with risk assessors on scientific aspects of the issues.

6.4 ESTABLISHMENT OF PRELIMINARY RISK MANAGEMENT GOALS

Following development of the risk profile and the ranking of the AMR food safety issues for risk assessment/risk management priority, risk managers should decide on the preliminary risk management goals that determine the next steps to be taken, if any, to address the identified AMR food safety issue.

6.5 ESTABLISHMENT OF A RISK ASSESSMENT POLICY

Following a decision as to the need for a risk assessment, risk assessment policy should be established by risk managers in advance of commissioning the risk assessment. The risk assessment policy should be developed in consultation with risk assessors and all other interested parties. This procedure aims at ensuring

¹¹ WHO List of Critically Important Antimicrobials (CIA) at: www.who.int/foodborne_disease/resistance/cia/en; OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance at: http://www.oie.int/download/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf

that the risk assessment is systematic, complete, unbiased and transparent. The mandate given by risk managers to risk assessors should be as clear as possible and provide guidance as to the scope of the risk assessment, the need to address uncertainty and what assumptions to use when the available data are inconsistent or incomplete. Where necessary, risk managers should ask risk assessors to evaluate the potential changes in risk resulting from different RMOs.

6.6 COMMISSION A FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT

Risk managers may commission a risk assessment to provide a transparent, systematic evaluation of relevant scientific knowledge to help make an informed decision regarding appropriate risk management activities.

Information that may be documented in the commissioning of the risk assessment includes:

- A description of the specific AMR food safety issue (as defined in the AMR risk profile);
- The scope and purpose of the risk assessment;
- The specific questions to be answered by the risk assessment;
- The preferred type (e.g. quantitative or qualitative) of risk assessment to be conducted;
- The expertise and resources required to carry out the risk assessment; and
- Timelines for milestones and completion of the risk assessment and its review.

7. FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT

The foodborne AMR risk assessment guidelines described in this section provide a transparent science-based approach to identify and assess a chain of events that affect the frequency and amount of AMR microorganisms to which humans are exposed through the consumption of food and to describe the magnitude and severity of the adverse health effects from that exposure. An AMR risk assessment addressing the specific risk to the defined population will examine the load and likelihood of contamination of all foods (domestic and imported) by AMR microorganisms and/or determinants and, to the extent possible, the factors that are relevant and could influence their prevalence in food.

7.1 SOURCES OF INFORMATION

Given the fact that multiple data sources are likely to be required for a foodborne AMR risk assessment and that these data can be limited, their strengths, limitations, discrepancies and gaps should be clearly described.

Possible sources of information:

- Surveillance programmes (see Section 9);
- Epidemiological investigations of outbreaks and sporadic cases associated with AMR microorganisms;

- Clinical studies including case reports on the relevant foodborne infectious disease incidence, primary and secondary transmission, antimicrobial therapy and impacts of resistance on disease frequency and severity;
- National/regional treatment guidelines for foodborne microorganisms, including information on the medical importance of, and potential impacts of, increased resistance in target or other microorganisms to alternative treatments;
- Studies on interaction between microorganisms and their environment through the food production to consumption continuum (e.g. litter, water, faeces and sewage);
- Investigations of the characteristics of AMR microorganisms and determinants (*in vitro* and *in vivo*);
- Research on properties of antimicrobial agents, including their resistance to selection potential (*in vitro* and *in vivo*), and transfer of genetic elements and the dissemination of AMR microorganisms in the environment;
- Studies on the link between resistance, virulence and/or fitness (e.g. survivability or adaptability) of the microorganism;
- Studies on the pharmacokinetics / pharmacodynamics associated with selection of AMR in any given setting;
- Laboratory and/or field animal/crop trials addressing the link between antimicrobial agent usage and resistance (particularly regional data);
- Science-based expert opinion;
- Existing microbiological and AMR risk assessments.

7.2 PROCESS OF FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT

At the beginning of the work, the risk assessor should consider the risk profile, information documented during commissioning the risk assessment and the risk assessment policy. In addition, risk assessors may require a preliminary investigation phase to define and map the work to be undertaken within the framework of the AMR risk assessment.

Foodborne AMR risk assessment is composed of hazard identification, exposure assessment, hazard characterization and risk characterization. Details of suggested elements for consideration of each component can be found in Appendix 2. Exposure assessment and hazard characterization can be conducted in parallel (Figure 1).

The general principles of a foodborne AMR risk analysis apply equally to both qualitative and quantitative risk assessment. While the design differences may yield different forms of output, both approaches are complementary. The selection of a qualitative or quantitative approach should be made based on the purpose or the type of questions to be answered and data availability for a specific AMR risk assessment. In accordance with the *Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments* (CAC/IGL 62-2007),



quantitative data should be used to the greatest extent possible without discounting the utility of available qualitative information.

7.3 HAZARD IDENTIFICATION

The purpose of hazard identification is to describe the foodborne AMR hazard of concern (Appendix 2). Risk assessors should review literature and information from surveillance programmes to identify specific strains or genotypes of foodborne microorganisms that may pose risks by a particular combination of food commodity, AMR microorganism and/or determinants and antimicrobial agents to which resistance is expressed. Additionally, the biology of AMR microorganisms and/or determinants within different environments/niches (e.g. interactions in animal feeds or aquaculture environment as well as in food matrices) and information on the susceptible strains of the same organisms or related AMR microorganisms and/or determinants will be useful. When necessary, science-based opinions on hazard identification can be sought from relevant experts.

7.4 EXPOSURE ASSESSMENT

Use of antimicrobial agents occurs in different agricultural sectors and at different stages of production, including animal feed, food producing animals, crop production and/or during food processing. Following antimicrobial use, selection of AMR microorganisms and determinants may occur, which then could be disseminated between these sectors, such as between animal feed and food producing animals, or food producing animals' waste being spread on crops, etc. Other risk/preventive factors may affect either selection or dissemination of resistance.

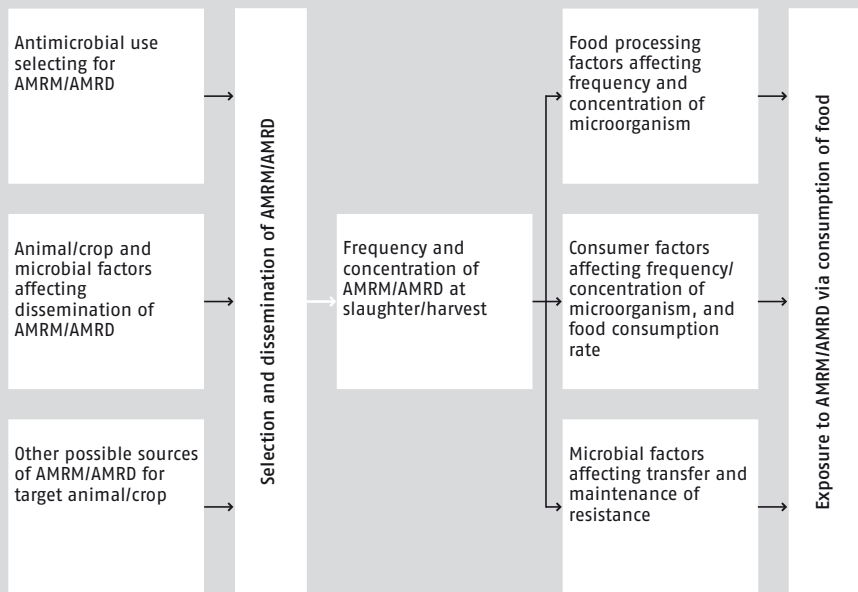
The fundamental activities in exposure assessment should include: (a) clear depiction or drawing of the exposure pathway; (b) detailing the necessary data requirements based on the pathway; and (c) summarising the data. Considerations related to exposure assessment are illustrated in Figure 2a¹² (see next page).

Section 2.1 of Appendix 2 includes suggested pre-harvest factors for estimating the likelihood of selection and dissemination of resistance within animal or crop populations. A possible output from the pre-harvest component of exposure assessment is an estimate or probability of the influence of the use of antimicrobial agents on the prevalence of AMR microorganisms and/or determinants in the target animals or crops. Section 2.2 of Appendix 2 considers possible post-harvest factors related to the human exposure to food containing AMR microorganisms and/or determinants. A possible output from the post-harvest component of exposure assessment is an estimate of the likelihood and level of contamination of the food product with resistant microorganisms at the time of consumption.

When the hazard of interest is AMR determinants alone, including in commensal microorganisms, then an exposure assessment should consider whether

¹² The exposure assessment covers the release and exposure assessments of the OIE risk assessment scheme (OIE. *Terrestrial Animal Health Code* (Risk assessment for AMR arising from the use of antimicrobials in animals)).

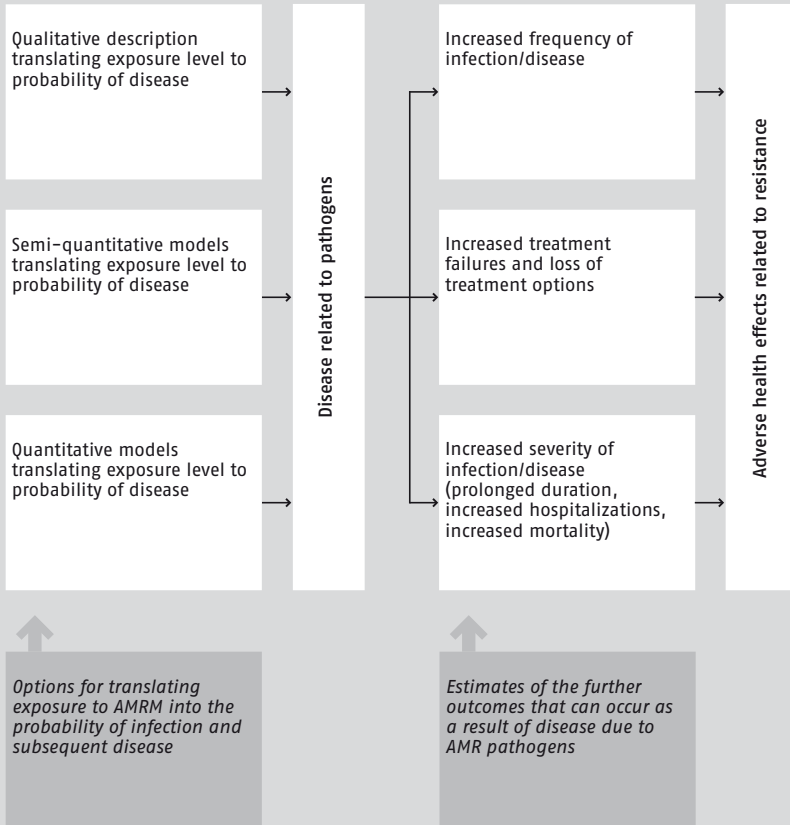
Figure 2a. Considerations for Exposure Assessment in a Foodborne AMR Risk Assessment – the Exposure Pathway



The objective is to arrive at an estimate of the magnitude of exposure to AMRM/AMRD. Consider all relevant pathways and risk factors required to address the risk management question.

AMRM = antimicrobial resistant microorganism;
 AMRD = antimicrobial resistance determinant.

Figure 2b. Considerations for Hazard Characterization in a Foodborne AMR Risk Assessment



The objective is to arrive at an estimate of the adverse health effects related to resistance conditional on disease and infection with an AMRM.

these AMR determinants can transfer to human pathogens that subsequently become resistant. Assessment of the exposure through animal feed should also consider resistance selection in microorganisms present in animal feed due to exposure to in-feed antimicrobial agents and their transmission to food producing animals, including aquaculture species (refer to the *Code of Practice on Good Animal Feeding* – CAC/RCP 54–2004). Particular environmental reservoirs of AMR determinants may need to be considered in the foodborne AMR risk assessment.

7.5 HAZARD CHARACTERIZATION

Hazard characterization step considers the characteristics of the hazard, food matrix and host in order to determine the probability of disease in humans upon exposure to the hazard. A foodborne AMR hazard characterization also includes the characteristics of the acquired resistance so as to estimate the additional consequences that can occur when humans are exposed to resistant pathogens, such as increased frequency and severity of disease. Possible factors that can have an impact on the hazard characterization are included in Section 3 of Appendix 2.

The output from the hazard characterization, including the dose–response relationship where available, assists in translating levels of exposure to a likelihood of an array of adverse health effects or outcomes. The approach for conducting hazard characterization will be guided by the risk question(s) and the risk manager’s needs. Figure 2b includes examples of different options (e.g. qualitative descriptions, semi–quantitative and quantitative models) that could be used to link exposure to AMR microorganisms to infection and subsequent disease, and depicts the further adverse health effects caused by an AMR pathogen.

Determining the number of cases with a particular foodborne disease based on exposure is similar to non–AMR microbiological risk assessment, except that potential increased virulence of resistant microorganisms and selection effects in patients treated with the antimicrobial agents of concern should be incorporated into the assessment. The risk outcome in an AMR risk assessment, like microbiological risk assessments will focus on diseases except, in this case, the focus is specifically on disease attributed to resistant microorganisms. The risk outcome considers the subsequent risk of treatment failure or other complications as a result of infection from microorganisms that have acquired resistance. It should also be noted that hazard characterization for AMR microorganisms and determinants, when appropriate, may be informed by hazard characterization for non–AMR microorganisms. Thus, compared to a non–AMR hazard characterization, these outcomes can be a series of additional consequences that occur following the initiating infection event. The hazard characterization step estimates the probability of infection and then, conditional to this event, the probability of disease. The other consequences that occur because infection is from a resistant microorganism are additional conditional probabilities, as disease is conditional on infection.



7.6 RISK CHARACTERIZATION

Risk characterization considers the key findings from the hazard identification, exposure assessment and hazard characterization to estimate the risk. The form that the risk characterization takes and the outputs it produces will vary from assessment to assessment as a function of the risk management request. This section provides guidance on the general types of outputs that may be informative in the risk characterization but specific outputs may need to be established at the onset of the assessment process based on the risk question(s) and the risk manager's needs. Suggested elements for risk characterization are included in Section 4 of Appendix 2.

Additional outputs of risk characterization, which would have been defined in the purpose of an AMR risk assessment, may include scientific evaluation of RMOs within the context of the risk assessment¹³.

The adverse human health effects of concern in a foodborne AMR risk assessment encompass the severity and likelihood of the human infections associated with the resistant microorganisms. The risk estimate may be expressed by multiple risk measures, for example in terms of individual risk, population (including relevant subgroups) risk, per-meal risk or annual risk based on consumption. Health effects may be translated into burden of disease measurements. The selection of the final risk measures should generally have been defined within the purpose of the foodborne AMR risk assessment, during the commissioning of the AMR risk assessment, in order to determine the appropriate exposure assessment and hazard characterization outcomes for risk characterization

Other elements to consider in association with risk characterization, depending upon the purpose of the risk assessment and the details necessary to adequately characterize the risk, are:

- Sensitive sub-populations (i.e. human populations with special vulnerability) and whether the potential risks/exposures/health impacts are adequately characterized;
- Key scientific assumptions used (stated in clear and readily understandable language) and their impact on the assessment's validity;
- An explicit description of the variability and uncertainty. The degree of confidence in the final estimation of risk will depend on the variability, uncertainty and assumptions identified in all previous steps¹⁴. Risk assessors must be sure that risk managers understand the impacts of these aspects on the risk characterization;
- Sensitivity and uncertainty analysis. Quantitative uncertainty analysis is preferred, however, it may be arrived at through professional and/or ex-

¹³ FAO/WHO. 2006. The use of microbial risk assessment outputs to develop practical risk management strategies: metrics to improve food safety. Report, Kiel, Germany, 3-7 April, 2006. [ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/kiel.pdf](http://ftp.fao.org/ag/agn/food/kiel.pdf).

¹⁴ FAO/WHO. 1999. *Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment* (CAC/GL 30-1999).

pert advice. In the context of quality assurance, uncertainty analysis is a useful tool for characterizing the precision of model predictions. In combination with sensitivity analysis, uncertainty analysis also can be used to evaluate the importance of model input uncertainties in terms of their relative contributions to uncertainty in the model outputs;

- Strengths and weaknesses/limitations of the risk assessment – what parts are more or less robust. Particularly for a complex issue such as the risk posed by AMR microorganisms, discussion of the robustness of data used, i.e. weight of evidence, will enhance the credibility of the assessment. Weaknesses linked to the limited number of microbial species considered or for which resistance data are available should be made clear;
- Alternatives to be considered, i.e. to what extent are there plausible alternatives or other opinions? Does the AMR risk assessment adequately address the questions formulated at the outset of the work? What confidence do the assessors have about whether the conclusions can be relied upon for making decisions?;
- Key conclusions as well as important data gaps and research needs.

Appendix 3 provides examples of the outputs from a qualitative foodborne AMR risk assessment. This appendix is not intended to imply that a qualitative AMR risk assessment is the preferred approach but merely to illustrate ways in which qualitative findings can be presented. Quantitative risk assessments can be divided into two types, deterministic or probabilistic, which will have different forms of output¹³.

The AMR risk assessment may also identify areas of research needed to fill key gaps in scientific knowledge on a particular risk or risks associated with a given combination of the food commodity(ies), the AMR microorganism(s) and/or determinant(s) and antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed. The conclusions of the risk assessment including a risk estimate, if available, should be presented in a readily understandable and useful form to risk managers and made available to other risk assessors and interested parties so that they can review the assessment.

8. FOODBORNE AMR RISK MANAGEMENT

The purpose of this section of the guidelines is to provide advice to risk managers on approaches to manage the risk of foodborne AMR microorganisms and/or determinants linked to the non-human use of antimicrobial agents.

Risk managers should consider both non-regulatory measures and regulatory controls. Risk management decisions should be proportionate to the level of risk, whether an intervention is a single RMO or a combination of RMOs.

Once a decision has been made to take action, RMOs should be identified, evaluated, selected, implemented, monitored and reviewed, with adjustments made when necessary.

It is implicit in the recommended approach to AMR risk management that good agricultural practices, Good Veterinary Practices (GVP) and Good Hygienic Practices (GHP) should be in place along the food production to consumption continuum and that relevant Codex codes of practices are implemented as fully as possible:

- *Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance* (CAC/RCP 61-2005);
- *Guidelines for the Design and Implementation of National Regulatory Food Safety Assurance Programmes Associated with the Use of Veterinary Drugs in Food Producing Animals* (CAC/GL 71-2009);
- *Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Management* (CAC/GL 63-2007);
- *Code of Practice on Good Animal Feeding* (CAC/RCP 54-2004);
- *Recommended International Code of Practice General Principles of Food Hygiene* (CAC/RCP 1-1969);
- *Code of Hygienic Practice for Meat* (CAC/RCP 58-2005);
- *Code of Hygienic Practice for Milk and Milk Products* (CAC/RCP 57-2004);
- *Code of Hygienic Practice for Eggs and Eggs Products* (CAC/RCP 15-1976);
- *Code of Hygienic Practice for Fresh Fruits and Vegetables* (CAC/RCP 53-2003);
- *Principles for the Establishment and Application of Microbiological Criteria for Foods* (CAC/GL 21-1997).

Additionally, relevant sections of the OIE *Terrestrial Animal Health Code*⁶, the FAO *Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture*¹⁵ and the WHO *Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food*¹⁶ should be consulted.

8.1. CONSIDERATION OF THE FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT RESULTS

The risk manager should consider the strengths and weaknesses of foodborne AMR risk assessment results. The responsibility for resolving the impact of uncertainties and assumptions described in the risk assessment lies with the risk manager and not with the risk assessors.

8.2 IDENTIFICATION OF FOODBORNE AMR RMOS

Risk managers when identifying RMOs to control an AMR food safety issue should consider a range of points along the food production to consumption continuum, both in the pre-harvest and post-harvest stages, where control measures may be implemented and the interested parties, who have responsibility to implement such measures. In general, it is valuable to identify initially as broad a range of possible options as practicable and then select the most promising and applicable interventions for more detailed evaluation.

¹⁵ FAO. 2005. *Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture*. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0282e/a0282e00.pdf>.

¹⁶ WHO. 2000. *WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food*. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_cds_csr_aph_2000.4.pdf.

To identify RMOs to address an AMR food safety issue, risk managers should ensure the previously listed Codex Codes of Practice, OIE and WHO documents are considered (Section 8), as they may contain sources of RMOs that can be adapted to a particular AMR food safety issue. In certain instances, the RMOs therein may pertain only to specific commodities or circumstances in the food production to consumption continuum. Their applicability to foodborne AMR risks should be considered by risk managers as they may identify points at which foodborne microbiological hazards can be controlled, including those that potentially contribute to the selection and dissemination of AMR microorganisms and determinants.

Risk assessors, scientists, food policy analysts and other interested parties play important roles in identifying RMOs based on their expertise and knowledge. Specific RMOs may also be identified or developed during the process of constructing a risk profile and/or risk assessment.

The potential to combine one or more RMOs or integrate them into a comprehensive food safety approach, based on a generic system such as HACCP,¹⁷ should be considered.

Table 1 provides examples of RMOs for the control of foodborne AMR risks, inclusive but not exhaustive of existing Codex Codes of Practice, and RMOs specific to foodborne AMR. The table is divided into pre-harvest RMOs, which include measures to reduce the risk related to the selection and dissemination of foodborne AMR microorganisms and/or determinants and post-harvest RMOs, which include measures to minimize the contamination of food by AMR microorganisms and/or determinants.

8.3 EVALUATION OF FOODBORNE AMR RMOs

After a range of RMOs have been identified, the next step is to evaluate one or more options with respect to their ability to reduce risk and thereby achieve an ALOP¹⁸ or a public health goal. For AMR, an example of an ALOP might be a specific target for the incidence of cases of resistant foodborne infectious diseases. A variety of approaches to setting ALOPs or public health goals are described in FAO Food and Nutrition Paper 87 "Food Safety risk analysis – A guide for national food safety authorities"⁵. The process by which options are evaluated may vary depending on the specific RMOs and their impact on different control points in the food production to consumption continuum. The option of not taking any action should also be evaluated.

¹⁷ Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) – A system which identifies, evaluates, and controls hazards which are significant for food safety.

¹⁸ Appropriate Level of Protection (ALOP) – The level of protection deemed as appropriate by the member establishing sanitary and phytosanitary measures to protect human, animal, or plant life or health within its territory (World Trade Organization, Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures (WTO SPS)).



Table 1. Examples of Foodborne AMR Risk Management Options

PRE-HARVEST OPTIONS	
Animal feed production	<p>Implement programmes to minimize the presence in feed and feed ingredients of AMR microorganisms and / or determinants and the transmission of these through feed.</p> <p>Prohibit or restrict the addition of feed ingredients containing AMR microorganisms and / or determinants identified as contributing to a specific food safety problem.</p>
Food animal production	<p>Examples of regulatory controls on conditions of use of veterinary antimicrobial agents and additives:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Marketing status limitation; ▪ Restrict extra-/off-label use; ▪ Extent of use limitation; ▪ Major label restriction; and ▪ Withdrawal of the marketing authorization. <p>Examples of non-regulatory controls on condition of use of veterinary antimicrobial agents and additives:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Develop and implement national or regional treatment guidelines¹⁹ targeting a specific AMR food safety issue. ▪ Develop and regularly update antimicrobial responsible use guidelines²⁰ written by professional bodies or internationally recognized entities, such as OIE. ▪ Promote use of and improve availability, speed, and accuracy of diagnostic microbiological tests. ▪ Disseminate and use international standards for: <ul style="list-style-type: none"> – Bacterial culture and antimicrobial susceptibility testing²¹; and – Interpretive criteria. ▪ Implement biosecurity and animal health and infection control programmes to minimize the presence and transmission of foodborne AMR microorganisms and / or determinants between animals, to/from animals to humans and between flocks/herds.
Food crop production	<p>Examples of regulatory controls on conditions of use of antimicrobial agents on crops:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pre-market assessment and approval; ▪ Marketing status limitation,; ▪ Restrict extra-/off-label use; ▪ Extent of use limitation; ▪ Limit use to conditions when crops are known to be at risk of developing disease; and ▪ Withdrawal of the marketing authorization. <p>Evaluate the safety of viable microorganisms used in food and feed crop production for their potential to introduce and spread AMR.</p>

¹⁹ National/Regional Treatment Guidelines (non-regulatory control) – An animal or crop species-specific guideline developed to address a specific disease or infection and could be implemented as a voluntary step prior to regulatory controls such as withdrawing an antimicrobial drug or making significant label restrictions.

²⁰ Responsible Use Guidelines – Judicious use, responsible use, and prudent use guidelines are all documents that contain broad principles with respect to the administration of antimicrobials; some may be species-specific. For the purposes of this document, these guidelines will be referred to as responsible use guidelines. Guidance on Responsible Use can be found, e.g. in the Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance (CAC/RCP 61–2005) and OIE Terrestrial Animal Health Code (Section Veterinary Public Health). http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_sommaire.htm

²¹ OIE *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* (Laboratory Methodologies for Bacterial Antimicrobial Susceptibility Testing)

Table 1. Examples of Foodborne AMR Risk Management Options (cont.)

	<p>Examples of non-regulatory controls of use:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implement the use of alternative strategies for specific diseases: <ul style="list-style-type: none"> - Substitution of use of antimicrobial agent with non-antimicrobial treatments (chemical and non-chemical) and, if not feasible, use antimicrobial agents in combination with alternative treatments²²; - Treating only specific developmental stages where the treatment is likely to be most effective, rather than treating at all developmental stages. • Development and implementation of national or regional treatment guidelines targeting a specific AMR food safety issue. • Promote the use of and improve availability, speed and accuracy of diagnostic microbiological tests. • Develop, disseminate and use international standards for: <ul style="list-style-type: none"> - Bacterial culture and antimicrobial susceptibility testing; and - Interpretive criteria. • Implement biosecurity and infection control programmes to prevent the presence and transmission of foodborne AMR microorganisms and determinants between crops and from crops to humans.
<p>Waste management</p>	<p>Implement control measures to limit the spread of AMR microorganisms and / or determinants through other sources of contamination, by assuring the appropriate use of human and animal waste (biosolids, waste-water, manure, other waste-based fertilizers) in fields for food and animal feed production.</p> <p>Design treatment procedures to control AMR microorganisms and / or antimicrobial agents that could lead to their emergence in biosolids, waste-water, manure and other waste-based fertilizers identified as contributing to a specific food safety problem.</p>
<p>POST-HARVEST OPTIONS</p>	
	<p>Prevent food containing AMR microorganisms from reaching the consumer when identified as constituting a risk to public health that requires urgent action. If already placed in the market, it may be appropriate to withdraw such food on the market for reprocessing or destruction.</p> <p>Develop and check compliance with microbiological criteria, which define the acceptability of a product or a food lot in accordance with Principles for the Establishment and Application of Microbiological Criteria for Foods (CAC/GL 21-1997) and regulate action to be taken in cases of non-compliance at the level of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorting; • Reprocessing; • Rejection; and • Further investigation.

²² While the use of alternative treatments and those targeting specific developmental stages could be considered a non-regulatory option, the treatment products (chemical or non-chemical) are likely to require approval from regulatory authorities.



In the ideal situation, the following information should be available for evaluating individual or combinations of possible RMOs. Risk managers may ask risk assessors to develop this information as part of the risk assessment:

- Estimates of risk that would result from application of different risk management measures (either singly or in combination), expressed either qualitatively or quantitatively.
- Technical information on the feasibility and practicality of implementing different options.
- Tools and resources to verify the correct implementation of the RMOs.

Any positive or negative impacts of RMOs on public health should be considered when evaluating RMOs. Risk managers should also consider whether alternatives exist, such as alternative antimicrobial agents, non-antimicrobial treatments or changes in livestock husbandry or food production practices. RMOs describing alternatives to using an antimicrobial agent should always be considered.

Consideration should be given to how cross-resistance or co-resistance will affect the outcomes of different RMOs. For example, the use of an alternative antimicrobial agent may select co-resistance to an antimicrobial agent critically important to human health.

Food safety approaches/systems, such as HACCP, include the concept of risk-based targets for control of hazards at particular steps in the food production chain. An ability to develop specific quantitative food safety metrics, such as food safety objective (FSO), performance objective (PO) and performance criterion (PC), will assist in evaluating RMOs.

RMOs for AMR should be evaluated based on their impact on the specific combination of the food commodity, the AMR microorganism and/or determinants and the antimicrobial agents to which resistance is expressed at a given control point in the entire food production to consumption continuum. Depending on the nature of the specific hazard, the RMO may be more or less effective at meeting a designated PO or FSO. The relative contribution of RMOs toward achieving a given FSO will provide criteria for risk managers to use when selecting RMOs.

8.4. SELECTION OF FOODBORNE AMR RMOs

Information obtained from the evaluation of RMOs (relative to the specific combination of the food commodity, the AMR microorganisms and/or determinants and the antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed) can be used to determine the most efficient approach to achieving the desired goal or ALOP.

An important means of reducing human exposure to AMR microorganisms through the entire food production to consumption continuum is to ensure, as far as possible, that good hygienic practice and HACCP are being followed (*Code of Practice – General Principles of Food Hygiene – CAC/RCP 1-1969*). Over and above what can be put in place as good hygienic practice, specific RMOs can address AMR issues.

8.5 IMPLEMENTATION OF FOODBORNE AMR RISK MANAGEMENT DECISION(S)

Risk managers should develop an implementation plan that describes how the decisions will be implemented, by whom and when. National/regional authorities should ensure an appropriate regulatory framework and infrastructure.

To effectively execute food safety control measures parties involved in the food production chain generally implement complete food control systems using comprehensive approaches such as good agricultural practices, Good Veterinary Practices (GVP), Good Manufacturing Practices (GMP), Good Hygiene Practices (GHP) and HACCP systems. These approaches should be expanded to incorporate risk management measures specific to foodborne AMR.

8.6 MONITORING AND REVIEW OF FOODBORNE AMR RISK MANAGEMENT MEASURES

Risk managers should establish a process to monitor and review whether the risk management measures have been properly implemented and whether or not an outcome has been successful. This should also include the monitoring and review of provisional decisions. Effectiveness of the risk management measures should be evaluated against specific food safety metrics, the ALOP and/or public health goals. Possible end points include:

- Prevalence of foodborne AMR microorganisms and/or determinants at farm level;
- Prevalence of foodborne AMR microorganisms and/or determinants in food products at slaughter/harvest;
- Prevalence of foodborne AMR microorganisms and/or determinants in food products at retail level;
- Prevalence of foodborne AMR microorganisms and/or determinants in human clinical isolates;
- Number of human cases (or incidence rates) associated with adverse health effects such as treatment failure, loss of treatment options and/or severity of infections (e.g. prolonged duration of disease, increased frequency of bloodstream infections, increased hospitalization and mortality) attributable to foodborne AMR microorganisms and/or determinants;
- Trends in non-human use of antimicrobial agents, including critically-important antimicrobial agents.

National surveillance programmes, designed to monitor the presence of AMR microorganisms and the use of antimicrobial agents, can help establish a baseline against which the effectiveness of risk management measures can be evaluated.

Monitoring/control points related to implemented risk management decisions should be measured to assess the effectiveness and need for potential adjustment. Additional monitoring/control points may be measured to identify new information on the specific food safety issue. Risk managers are responsi-



ble for verifying the effectiveness and appropriateness of the risk management measures and for monitoring potential unintended consequences.

9. SURVEILLANCE OF USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS AND AMR MICROORGANISMS AND DETERMINANTS

Surveillance programmes on the use of antimicrobial agents and prevalence of foodborne AMR provide information including baseline data that is useful for all parts of the risk analysis process. Data can be used to explore potential relationships between antimicrobial agent use and the prevalence of AMR microorganisms in humans, food producing animals, crops, food, feed, feed ingredients and biosolids, waste–water, manure and other waste–based fertilisers, as input for risk profiling and risk assessment, to measure the effect of interventions and to identify trends.

Methodology of surveillance programmes should be internationally harmonized to the extent possible. The use of standardized and validated antimicrobial susceptibility testing methods and harmonised interpretive criteria are essential to ensure that data are comparable.

Surveillance of use of antimicrobial agents should, to the extent possible, include all antimicrobial agents used in food producing animal and crop production. Ideally, such surveillance should provide data per animal species or crop. National/regional authorities may use guidelines such as those described in the OIE *Terrestrial Animal Health Code*, “Monitoring of the quantities of antimicrobial agents used in animal husbandry” and relevant WHO guidance.

Surveillance of AMR in microorganisms originating from food producing animals, crops and food should ideally be integrated with programmes that monitor resistance in humans. Consideration may also be given to inclusion of animal feed, feed ingredients and biosolids, waste–water, manure and other waste–based fertilisers in such programmes. National/regional authorities may use established guidelines such as those published in the OIE *Terrestrial Animal Health Code* “Harmonisation of national AMR surveillance and monitoring programmes” and relevant WHO guidance to describe key elements of programmes to monitor the prevalence of foodborne AMR microorganisms in animals.

10. FOODBORNE AMR RISK COMMUNICATION

To better define the food safety issue, the risk manager may need to pursue information from sources that have specific knowledge pertaining to the issue. An open process, in which the food safety issue is clearly identified and communicated by the risk managers to risk assessors as well as affected consumers and industry, is essential to promote both an accurate definition and a well–understood and common perception of the issue.

Communication with all interested parties should be promoted at the earliest opportunity and integrated into all phases of a risk analysis (see Figure 1).

This will provide all interested parties, including risk managers, with a better understanding of risks and risk management approaches. Risk communication should be also well documented.

Mechanisms may be established for engaging interested parties routinely in food safety decision-making at the national/regional level. For foodborne AMR risk analysis, communication should bring industry (producer, food processor, pharmaceutical, etc.), consumer representatives, government officials and other interested parties (public health experts, medical professionals, etc) together to discuss problems, priorities and strategies.

10.1 FOODBORNE AMR RISK COMMUNICATION AS A RISK MANAGEMENT TOOL

Information on antimicrobial agents should be made available by the pharmaceutical or other relevant industries in the form of labelling, data sheets or leaflets to ensure the safe and effective use of antimicrobial agents, in compliance with national regulations.

The food industry is responsible for developing and applying food safety control systems for effective implementation of risk management decisions. Depending on the nature of the decision, this may require risk communication activities, such as effective communication across the entire food supply chain, including consumers as appropriate, and training or instruction of its staff and internal communication.

Guideline documents, training programmes, technical bulletins and other information developed by industry (pharmaceutical, food producer, food processor, etc.) associations may assist to decrease foodborne AMR.

Training involving all the relevant professional organizations, regulatory authorities, the pharmaceutical and other relevant industries, veterinary sectors, research institutes, professional associations and other approved users is of importance to ensure consumer safety and, therefore, the protection of public health.

Public education programmes, appropriate labelling and public interest messages are important tools to enable consumers to limit their health risks by following food safety-related instructions. Consumer organizations play a significant role in communicating this information to consumers.

Where risk management measure include consumer information outreach programmes are often required, for example, by enlisting health care providers in disseminating the information. Messages aimed to inform and engage specific audiences need to be presented in appropriate media.

The objective of a foodborne AMR risk profile is to present prerequisite scientific information on the identified food safety issue to inform risk managers prior to decision-making. A risk profile should be 'fit for purpose' and in some situations will be an elemental exercise. This list is provided for illustration and is not intended to be exhaustive and not all elements may be applicable in all situations. The risk profile should incorporate, to the extent possible, information on the following:

1. Description of the AMR food safety issue

The AMR food safety issue is a defined combination of:

- AMR hazard(s) of concern i.e. the AMR microorganism(s) and/or determinant(s);
- The antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed.
- The food commodity in which the AMR hazard(s) is identified.

2. Information on AMR microorganism(s) and/or determinant(s)

- Characteristics of the identified foodborne microorganism(s)
 - Sources and transmission routes
 - Pathogenicity of particular strains
 - Growth and survivability of foodborne AMR microorganism(s) in the food commodity production to consumption continuum
 - Virulence and linkages to resistance
 - Inactivation in foods (e.g. D-value, minimum pH for growth, etc.)
 - Distribution, frequency and concentrations of the AMR hazard(s) in the food chain.
- Characteristics of the resistance expressed by the AMR microorganism(s) and/or determinant(s)
 - Resistance mechanisms and location of AMR determinants
 - Cross-resistance and/or co-resistance to other antimicrobial agents
 - Transferability of resistance determinants between microorganisms.

3. Information on the antimicrobial agent(s) to which resistance is expressed

- Class of the antimicrobial agent(s)
- Non-human uses of the antimicrobial agent(s)
 - Formulation of the antimicrobial agent(s)
 - Distribution, cost and availability of the antimicrobial agent
 - Purpose and use of antimicrobial agent(s) in feed, food animals, crop production and/or during food processing

- Methods, routes of administration of the antimicrobial agent(s) (individual/mass medication, local/systemic application) and frequency
 - Potential extra-label/off-label, use of approved antimicrobial agent(s) and use of non-approved antimicrobial agent(s)
 - Potential role of cross-resistance or co-resistance with use of other antimicrobial agent(s) in food production
 - Trends in the use of the antimicrobial agent(s) in the agricultural and aquaculture sectors and information on emerging resistance in the food supply
 - Information on the relationship between the use of the antimicrobial agent(s) and the occurrence of AMR microorganisms or determinants in the food commodity of concern.
- Human uses of the antimicrobial agent(s)
 - Spectrum of activity and indications for treatment
 - Importance of the antimicrobial agent(s) including consideration of critically important antimicrobial lists
 - Distribution, cost and availability
 - Availability of alternative antimicrobial agent(s)
 - Trends in the use of the antimicrobial agent(s) in humans and information on emerging diseases due to microorganism(s) resistant to the antimicrobial agent(s) or classes.
- 4. Information on food commodity(ies)**
- Source(s) (domestic or imported), production volume, distribution and per capita consumption of foods or raw materials identified with the AMR hazard(s) of concern
 - Characteristics of the food product(s) that may impact risk management (e.g. further processed, consumed cooked, pH, water activity, etc)
 - Description of the food production to consumption continuum (e.g. primary production, processing, storage, handling, distribution and consumption) and the risk factors that affect the microbiological safety of the food product of concern.
- 5. Information on adverse public health effects**
- Characteristics of the disease caused by the identified foodborne AMR microorganism(s) or by pathogens that have acquired resistance determinants via food
 - Trends in AMR foodborne disease
 - Frequency and severity of effects including case-fatality rate, hospitalisation rate and long-term complications
 - Susceptible populations and risk factors
 - Epidemiological pattern (outbreak or sporadic)
 - Regional, seasonal and ethnic differences in the incidence of foodborne disease due to the AMR hazard(s)
 - Additional information on the relationship between the presence of the



AMR microorganisms or determinants in the food commodity and the occurrence of the adverse health effect(s) in humans.

- Consequences of AMR on the outcome of the disease
 - Loss of treatment options and treatment failures
 - Increased frequency and severity of infections, including prolonged duration of disease, increased frequency of bloodstream infections, hospitalization and mortality

6. Risk management information

- Identification of risk management options to control the AMR hazard along the production to consumption continuum, both in the pre-harvest and post-harvest stages
 - Measures to reduce the risk related to the selection and dissemination of foodborne AMR microorganism(s)
 - Measures to minimize the contamination and cross-contamination of food by AMR microorganism(s)
- Effectiveness of current management practices in place based on surveillance data or other sources of information.

7. Evaluation of available information and major knowledge gaps

- Uncertainty of available information
- Areas where major gaps of information exist that could hamper risk management activities, including, if warranted, the conduct of a risk assessment.

APPENDIX 2

SUGGESTED ELEMENTS FOR CONSIDERATION IN A FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT

This appendix lists suggested elements to include in an AMR risk assessment; the level of details of the data may vary on a case-to-case basis. This list is to provide for illustration and is not intended to be exhaustive and not all elements may be applicable in all situations.

1. Hazard Identification

- 1.1 Identification of hazard of concern: foodborne AMR microorganisms and/or determinants
- 1.2 Microorganisms and resistance related information
 - Potential human pathogens (phenotypic and genotypic characterization) that are likely to acquired resistance in non-human hosts
 - Commensals with AMR determinants (phenotypic and genotypic characterization) and the ability to transfer them to human pathogens
 - Mechanisms of AMR, location of AMR determinants, frequency of transfer and prevalence among human and non-human microflora
 - Co- and cross-resistance and importance of other antimicrobial agents whose efficacy is likely to be compromised
 - Pathogenicity, virulence and their linkage to resistance
- 1.3 The antimicrobial agent and its properties
 - Description of the antimicrobial agent – name, formulation, etc.
 - Class of antimicrobial agent
 - Mode of action and spectrum of activity
 - Pharmacokinetics of the antimicrobial agent
 - Existing or potential human and non-human uses of the antimicrobial agents and related drugs

2. Exposure Assessment

- 2.1 Pre-harvest factors affecting prevalence of hazard
 - Resistance selection pressure:
 - Attributes of antimicrobial agent use at the population level:
 - Number of animals or extent of crops exposed to the antimicrobial agent in the defined time period
 - Geographical distribution of antimicrobial agent use and/or number of farms using the antimicrobial agent
 - Prevalence of infection/disease that the antimicrobial agent is indi-



- cated for in the target (animal/crop) population
 - Potential extra-label/off-label and use of approved antimicrobial agent(s) and use of non-approved antimicrobial agent(s)
 - Data on trends in antimicrobial agent use and information on emerging diseases, changes in farm production system or other changes that are likely to impact antimicrobial agent use
 - Attributes of antimicrobial agent use at the individual level
 - Methods and routes of administration of the antimicrobial agent (individual/mass medication, local/systemic application)
 - Dosing regimen and duration of use
 - Pharmacokinetics and pharmacodynamics in animals
 - Time from antimicrobial agent administration to harvest of animal or crop products
 - Cumulative effects of use of other antimicrobial agents in the defined time period
 - Target animal or crop and microbial factors affecting resistance development and spread
 - Temporal and seasonal changes in foodborne AMR microorganism prevalence
 - Duration of infection/shedding of foodborne AMR microorganism(s) (zoonotic and/or commensal)
 - Rate of resistance development in commensal and zoonotic microorganisms in targets after administration of an antimicrobial agent
 - Resistance mechanisms, location of and occurrence of AMR determinants and resistance transfer rates between microorganisms
 - Cross-resistance and/or co-resistance to other antimicrobial agents based on phenotypic or genotypic characterization
 - Prevalence of commensals and zoonotic microorganisms in targets and proportion resistant to the antimicrobial agent
 - Transmission of AMR microorganisms and/or determinants between target animals/crops and from animals/crops to environment and back to target animals/crops
 - Animal management factors
 - Food crop production/management factors
 - Other possible sources of foodborne AMR microorganisms for the target animal/crop
 - Non-target animal/plant species
 - Animal feed and feed ingredients
 - Soil, water, animal and human waste products (biosolids, waste-water, manure and other waste-based fertilizers)
- 2.2 Post harvest factors affecting frequency and concentration of the AMR microorganism in food
- Initial level of contamination of the food product



- Frequency and concentration of foodborne AMR microorganisms and/or determinants at harvest of animal or crop products
- Frequency and concentration of foodborne AMR microorganisms and/or determinants present in retail food
- Food matrix factors (food product formulation)
- Food processing factors
 - The level of sanitation and process control in food processing and likely environmental contamination
 - Methods of processing (including sanitation and process controls such as GMP, GHP and HACCP)
 - Cross-contamination points
 - Probable use of additives and preservatives (due to their activities or impacts on growth or numbers of microorganisms)
 - Packaging
 - Distribution and storage
 - Catering and food services
- Consumer factors
 - Human demographic data
 - Storage, cooking and handling of food
 - Overall human per capita consumption of the food identified with the hazard
 - Patterns of consumption and socio-economic, cultural, ethnic and regional differences
 - Place of food consumption (home, commercial establishment or elsewhere)
- Microbial factors
 - Capacity of food-derived AMR microorganisms to transfer resistance to human commensal and/or pathogenic microorganisms
 - Growth and survival characteristics and fate of AMR microorganisms along the food production to consumption continuum
 - Microbial ecology of food: survival capacity and redistribution of foodborne AMR microorganism in the food production to consumption continuum

3. Hazard Characterization

3.1 Human host and adverse health effects

- Host factors and susceptible population
- Nature of the infection, disease
- Diagnostic aspects
- Epidemiological pattern (outbreak or sporadic)
- Antimicrobial therapy and hospitalization
- Importance of the antimicrobial agents in human medicine
- Increased frequency of infections and treatment failures
- Increased severity of infections, including prolonged duration of disease,



increased frequency of bloodstream infections, increased hospitalization and increased mortality

- Persistence of hazards in humans

3.2 Food matrix related factors that can influence the survival capacity of the microorganisms while passing through the gastrointestinal tract

3.3 Dose–response relationship: mathematical relationship between the exposure and probability of adverse outcome (e.g. infection, disease and treatment failure)

4. Risk Characterization

4.1 Factors for consideration in risk estimation

- Number of people falling ill and the proportion of that number with AMR microorganisms attributable to a foodborne source
- Effects on sensitive subpopulations
- Increased frequency of infections, frequency of treatment failures, severity or duration of infectious disease, rates of hospitalization and mortality with AMR microorganisms compared to susceptible microorganisms due to resistance
- Number of person–days of disease per year
- Deaths (total per year, probability per year or lifetime for a random member of the population or a member of a specific more–exposed or more–vulnerable subgroup) linked to AMR microorganisms attributable to a foodborne source
- Importance of pathology caused by the target microorganisms
- Existence or absence of therapeutic alternatives
- Potential impact of switching to an alternative antimicrobial agent (e.g. alternatives with potential increased toxicity)
- Methods to allow weighted summation of different risk impacts including consequences (e.g. disease and hospitalization)

4.2 Evaluation of RMOs

- Comparison of public health burden before and after interventions
- Potential effect on animal health relevant to food safety

4.3 Sensitivity analysis

- Effect of changes in model input values and assumption on model output
- Robustness of model results (output)

4.4 Uncertainty and variability analysis

- Range and likelihood of model predictions
- Characterize the precision of model prediction
- Relative contributions of uncertainties in model input to uncertainty in the model output.

APPENDIX 3 EXAMPLES OF QUALITATIVE FOODBORNE AMR RISK ASSESSMENT

Although quantitative risk assessments are encouraged, qualitative risk assessments are often preferred due to their potential lower data demands. The level of scrutiny, review and standards of logic and reasoning to which a qualitative approach should be held are, however, no less than those to which a quantitative approach is subjected.

The following examples illustrate potential approaches that can be used to conduct a qualitative risk assessment. However, these should not be viewed as recommended or accepted default approaches for adoption. The thought process and discussions that surround the development of categories for the exposure or the hazard characterization (e.g. "rare," "high," etc.), as well as how these categories translate into the ultimate risk outcome, are a key part of the decision making and risk management process. The essential parts of developing a qualitative risk assessment could be grouped into three basic tasks:

- The development of qualitative statements or scores to describe the exposure assessment (e.g. "high," "medium" , etc.) with careful consideration given to the implications and interpretation of these categorizations;
- The development of qualitative statements or scores to describe the hazard characterization (e.g. "mild", "moderate", "severe" etc.) with careful consideration given to the implications and interpretation of these categorizations. The process through which the different exposure and hazard characterization categories or scores are combined and integrated into overall risk levels (e.g. what does a "low" in exposure and a "high" in hazard characterization translate to and is it different from a "medium" in both).

There are currently no pre-defined hazard characterization or exposure assessment categories that can be used and different categories may be more suitable for certain situations. The approach used to integrate the exposure assessment and hazard characterization can also vary.

EXAMPLE 1

Illustrative Exposure Assessment Scoring

Typically, in a qualitative risk assessment, the probability of the population being exposed to the hazard is translated into a series of qualitative statements. The qualitative risk assessment requires expert opinions or other formalized, transparent and documented process to take the existing evidence and convert it into a measure of the probability of exposure. To illustrate, the probability has been converted into the following categories and scores:

- Negligible (0) – Virtually no probability that exposure to the hazard can occur;
- Moderate (1) – Some probability for exposure to occur;
- High (2) – Significant probability for exposure to occur.

The assignment of both a statement reflecting the exposure probability as well as a corresponding score is done in this example to facilitate the process through which the exposure and hazard characterization will subsequently be combined. The description of the categorical statements includes an assessment providing greater detail as to the interpretation behind each of the categories.

Illustrative Hazard Characterization Scoring

The hazard characterization translates the outcomes of this step into qualitative statements that reflect the implications of exposure to a hazard. The following is an example of categories that might be useful in the case of foodborne zoonotic disease:

- Negligible (0) – Probability of disease upon exposure to AMR microorganisms is the same as for susceptible organisms and the outcomes as a result of disease are not different;
- Mild (1) – Probability of disease upon exposure to AMR microorganisms is the same as for susceptible organisms, but the outcomes following disease are more serious requiring hospitalization;
- Moderate (2) – Probability of disease upon exposure to AMR microorganisms is higher and outcomes following disease are more serious requiring hospitalization;
- Severe (3) – Probability of disease upon exposure to AMR microorganisms is higher and outcomes following disease are very serious requiring hospitalization as well as creating the potential for treatment failures requiring lengthy hospitalization.

Illustrative Risk Characterization Output

Ultimately, the exposure assessment and hazard characterization need to be integrated in the risk characterization in order to estimate the risk. By assigning each of the qualitative categories (e.g. "high," "medium," etc.) with a numerical score (e.g. 0, 1, 2), the results can be produced in a transparent way by simply multiplying the scores. The resulting risk characterization score can then

be translated into meaningful qualitative risk categories. In this example, the products of the exposure assessment and hazard characterization are assigned the following categories:

- No Additional Risk: Value of 0
- Some Additional Risk: Value between 1 and 2
- High Additional Risk: Value between 3 and 4
- Very High Additional Risk: Value between 5 and 6

The results could also be presented graphically as shown below, providing a clear picture of how outcomes are judged to be “very high additional risk” or “no additional risk,” for example.

		Exposure Assessment		
		Negligible	Moderate	High
Hazard Characterization	Negligible	0	0	0
	Mild	0	1	2
	Moderate	0	2	4
	Severe	0	3	6

Legend	
Negligible	0 = No additional risk
Mild	1-2 = Some additional risk
Moderate	3-4 = High additional risk
Severe	6 = Very high additional risk

EXAMPLE 2

Illustrative Exposure Assessment Scoring

The rankings of “Negligible,” “Low,” “Medium,” “High” and “Not Assessable” may be used for qualitative determination of the probability of human exposure to a given AMR microorganism in a given food or feed commodity, animal species or plant. The different ranking is defined below:

- Negligible – The probability of exposure for susceptible people is extremely low;
- Low (Unlikely) – The probability of exposure for susceptible people is low but possible;
- Medium (Likely/Probable) – The probability of exposure for susceptible people is likely;
- High (Almost Certain) – The probability of exposure for susceptible people is certain or very high;
- Not assessable – The probability of exposure for susceptible people cannot be assessed.

Table 2. Integration of the outputs of hazard characterization and exposure assessment into the qualitative risk characterization

Exposure Assessment	Hazard Characterization	Qualitative Risk Characterization
Probability of Exposure	Severity of Adverse Health Effect	
Negligible	Negligible	Negligible
Low (Unlikely)	Negligible	Negligible
Medium (Possible)	Negligible	Low
High (Almost Certain)	Negligible	Low
Negligible	Low (Mild)	Low
Low (Unlikely)	Low (Mild)	Low
Medium (Possible)	Low (Mild)	Medium
High (Almost Certain)	Low (Mild)	Medium
Negligible	Medium (Moderate)	Low
Low (Unlikely)	Medium (Moderate)	Low
Medium (Possible)	Medium (Moderate)	High/Medium
High (Almost Certain)	Medium (Moderate)	High
Negligible	High (Severe)	Low
Low (Unlikely)	High (Severe)	Medium
Medium (Possible)	High (Severe)	High
High (Almost Certain)	High (Severe)	Very High
Negligible	Very High (Fatal)	Medium/Low
Low (Unlikely)	Very High (Fatal)	High
Medium (Possible)	Very High (Fatal)	Very High
High (Almost Certain)	Very High (Fatal)	Very High



Illustrative Hazard Characterization Scoring

The AMR-related adverse human health effects (i.e. risk endpoints) may be ranked qualitatively as below²³. In this example, it is considered that adverse health effects associated with the microorganisms that are resistant to critically important antimicrobials in human medicine³ are likely to have a more severe consequence than those with microorganisms resistant to other antimicrobial agents:

- Negligible – No adverse human health consequences or within normal limits;
- Mild – Symptoms are minimally bothersome and no therapy is necessary;
- Moderate – Symptoms are more pronounced or of a more systemic nature than mild symptoms but not life threatening; some form of treatment is usually indicated;
- Severe – Symptoms are potentially life threatening and require systematic treatment and/or hospitalization; increase severity may occur due to the foodborne AMR microorganism;
- Fatal – Directly or indirectly contributes to the death of the subject; treatment failure is likely expected due to the foodborne AMR microorganism.

Illustrative Risk Characterization Scoring

In a qualitative risk assessment, the risk estimate may be integrated into the qualitative (descriptive) considerations of "Negligible," "Low," "Medium," "High," and "Very High" from the outputs of the Exposure Assessment and Hazard Characterization steps. An example of integration is presented in Table 2.





Code of practice
to minimize
and contain
antimicrobial
resistance

CAC/RCP 61-2005,
Adopted 2005



C O D E X A L I M E N T A R I U S

53	<i>Acronyms</i>
55	1. Introduction
55	2. Aims and objectives
57	3. Responsibilities of the regulatory authorities
59	3.1 Quality Control of veterinary antimicrobial drugs
59	3.2 Assessment of efficacy
60	3.3 Assessment of the potential of veterinary antimicrobial drugs to select for resistant microorganisms
60	3.4 Establishment of ADIs (acceptable daily intake), MRLs (maximum residue limit), and Withdrawal periods for veterinary antimicrobial drugs
61	3.5 Establishment of a summary of product characteristics for each veterinary antimicrobial drug for food-producing animals
61	3.6 Surveillance programmes
62	3.7 Distribution of veterinary antimicrobial drugs in veterinary medicine
63	3.8 Control of advertising
63	3.9 Training of veterinary antimicrobial drug users
63	3.10 Development of research
64	3.11 Collection and destruction of unused veterinary antimicrobial drugs
64	4. Responsibilities of the veterinary pharmaceutical industry
64	4.1. Marketing authorisation of veterinary antimicrobial drugs for food-producing animals
64	4.2. Marketing and export of veterinary antimicrobial drugs
64	4.3. Advertising
64	4.4. Training
64	4.5 Research



65	5. Responsibilities of wholesale and retail distributors
65	6. Responsibilities of veterinarians
67	6.1. Off-label use
67	6.2. Recording
67	6.3. Training
67	7. Responsibilities of producers
69	8. Conclusions
70	<i>Endnotes</i>
71	<i>Glossary and Definitions of Terms</i>

ACRONYMS

AADI	Acceptable Daily Intake
CAC	Codex Alimentarius Commission
CAC/RCP	Codex Alimentarius Commission/Code of Practice
CCRVDf	Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
MRL	Maximum Residue Limit
OIE	World Organisation for Animal Health
VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WHO	World Health Organization





1. INTRODUCTION

This document provides additional guidance for the responsible and prudent use of antimicrobials in food-producing animals, and should be read in conjunction with the Guidelines for the Design and Implementation of National Regulatory Food Safety Assurance Programmes Associated with the Use of Veterinary Drugs in Food Producing Animals (CAC/GL 71-2009). Its objectives are to minimize the potential adverse impact on public health resulting from the use of antimicrobial agents in food-producing animals, in particular the development of antimicrobial resistance. It is also important to provide for the safe and effective use of veterinary antimicrobial drugs in veterinary medicine by maintaining their efficacy. This document defines the respective responsibilities of authorities and groups involved in the authorization, production, control, distribution and use of veterinary antimicrobials such as the national regulatory authorities, the veterinary pharmaceutical industry, veterinarians, distributors and producers of food-producing animals.

The marketing authorization procedure has a significant role in establishing the basis for prudent use of veterinary antimicrobial drugs in food-producing animals through clear label indications, directions and warning statements.

A number of codes of practice relating to the use of veterinary antimicrobial drugs and the conditions thereof have been developed by different organisations. These codes were taken into consideration and some elements were included in the elaboration of this Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance.

In keeping with the Codex mission, this Code focuses on antimicrobial use in food-producing animals. It is recognized that antimicrobial resistance is also an ecological problem and that management of antimicrobial resistance may require addressing the persistence of resistant microorganisms in the environment. Although this issue is most relevant for CCRVDF with respect to food-producing animals, the same principles apply to companion animals, which also harbor resistant microorganisms.

2. AIMS AND OBJECTIVES

It is imperative that all who are involved in the authorisation, manufacture, sale and supply, prescription and use of antimicrobials in food-producing



animals act legally, responsibly and with the utmost care in order to limit the spread of resistant microorganisms among animals so as to protect the health of consumers.

Antimicrobial drugs are powerful tools for the management of infectious diseases in animals and humans. This Code and existing guidelines for the responsible use of antimicrobial drugs in food-producing animals include recommendations intended to prevent or reduce the selection of antimicrobial resistant microorganisms in animals and humans in order to:

- Protect consumer health by ensuring the safety of food of animal origin intended for human consumption.
- Prevent or reduce as far as possible the direct and indirect transfer of resistant microorganisms or resistance determinants within animal populations and from food-producing animals to humans.
- Prevent the contamination of animal derived food with antimicrobial residues which exceed the established MRL.
- Comply with the ethical obligation and economic need to maintain animal health.

This Code does not address environmental issues related to antimicrobial resistance from the use of veterinary antimicrobial drugs but it encourages all those involved to consider the ecological aspects when implementing the Code. Efforts should be made to ensure that environmental reservoirs of veterinary antimicrobial drugs, antimicrobial resistant organisms and resistance determinants are kept to a minimum. In particular:

- Regulatory authorities should assess the impact of proposed veterinary antimicrobial drug use on the environment in accordance with national guidelines or recognized international guidelines¹
- Research should be conducted on resistant microorganisms in the environment and the magnitude of resistance determinant transfer among microorganisms in the environment.

The responsible use of veterinary antimicrobial drugs in food-producing animals:

- Is controlled by the veterinary profession or other parties with the required expertise.
- Is part of good veterinary and good animal husbandry practice and takes into consideration disease prevention practices such as the use of vaccination and improvements in husbandry conditions.
- Aims to limit the use of veterinary antimicrobial drugs according to their approved and intended uses, and takes into consideration on-farm sampling and testing of isolates from food-producing animals during their production, where appropriate, and makes adjustments to treatment when problems become evident.

¹ VICH (2000). Guidelines on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products, Phase I. http://vich.eudra.org/pdf/2000/G1o6_st7.pdf



- Should be based on the results of resistance surveillance and monitoring (microbial cultures and antimicrobial sensitivity testing), as well as clinical experience.
- Does not include the use for growth promotion of veterinary antimicrobial drugs that belong to or are able to cause cross resistance to classes of antimicrobial agents used (or submitted for approval) in humans in the absence of a risk analysis. This risk analysis should:
 - be undertaken by the appropriate national regulatory authority;
 - be based on adequate scientific evidence; and
 - focus on the potential to impact resistance to antimicrobials used in human medicine.
- is aimed at all the relevant parties, such as:
 - regulatory and scientific authorities;
 - the veterinary pharmaceutical industry;
 - distributors and others handling veterinary antimicrobial drugs;
 - veterinarians, pharmacists and producers of food-producing animals.

3. RESPONSIBILITIES OF THE REGULATORY AUTHORITIES

The national regulatory authorities, which are responsible for granting the marketing authorisation for antimicrobials for use in food-producing animals, have a significant role in specifying the terms of this authorisation and in providing the appropriate information to the veterinarian through product labelling and/or by other means, in support of prudent use of veterinary antimicrobial drugs in food-producing animals. It is the responsibility of regulatory authorities to develop up-to-date guidelines on data requirements for evaluation of veterinary antimicrobial drug applications. National governments in cooperation with animal and public health professionals should adopt a proactive approach to promote prudent use of antimicrobials in food-producing animals as an element of a national strategy for the containment of antimicrobial resistance. Other elements of the national strategy should include good animal husbandry practices, vaccination policies and development of animal health care at the farm level, all of which should contribute to reduce the prevalence of animal disease requiring antimicrobial treatment. Use of veterinary antimicrobial drugs for growth promotion that belong to classes of antimicrobial agents used (or submitted for approval) in humans and animals should be terminated or phased out in the absence of risk-analysis, as described in Section 2.

It is the responsibility of the pharmaceutical company or sponsor² to submit the data requested by the regulatory authorities for granting marketing authorisation.

The use of antimicrobial agents in food-producing animals requires a marketing authorisation, granted by the competent authorities when the criteria of safety, quality and efficacy are met.

² As defined in the VICH Good Clinical Practice Guideline, http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_st7.pdf



The examination of dossiers/drug applications should include an assessment of the risks to both animals and humans resulting from the use of antimicrobial agents in food-producing animals. The evaluation should focus on each individual veterinary antimicrobial drug but take into consideration the class of antimicrobials to which the particular active principle belongs.

The safety evaluation should include consideration of the potential impact of the proposed use in food-producing animals on human health, including the human health impact of antimicrobial resistance developing in microorganisms found in food-producing animals and their environment associated with the use of veterinary antimicrobial drugs.

If dose ranges or different durations of treatment are indicated, the national authorities should give guidance on the approved product labelling regarding the conditions that will minimize the development of resistance, when this information is available.

The relevant authorities should make sure that all the antimicrobial agents used in food-producing animals are prescribed by a veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation or used under conditions stipulated in the national legislation. (See OIE Guidelines for Antimicrobial Resistance: Responsible and Prudent Use of Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine, *Terrestrial Animal Health Code*, Appendix 3.9.3)

No veterinary antimicrobial drug should be administered to animals unless it has been evaluated and authorized for such use by the relevant authorities or the use is allowed through off-label guidance or legislation. Regulatory authorities should, where possible, expedite the market approval process of new veterinary antimicrobial drug formulations considered to have the potential to make an important contribution in the control of antimicrobial resistance.

Countries without the necessary resources to implement an efficient authorisation procedure for veterinary antimicrobial drugs and whose supply of veterinary antimicrobial drugs mostly depends on imports from foreign countries should:

- Ensure the efficacy of their administrative controls on the import of these veterinary antimicrobial drugs,
- Seek information on authorizations valid in other countries, and
- Develop the necessary technical cooperation with experienced authorities to check the quality of imported veterinary antimicrobial drugs as well as the validity of the recommended conditions of use. Alternatively, a national authority could delegate a competent institution to provide quality certification of veterinary antimicrobial drugs.

All countries should make every effort to actively combat the manufacture, advertisement, trade, distribution and use of illegal and/or counterfeit bulk active pharmaceutical ingredients and products. Regulatory authorities of importing countries could request the pharmaceutical industry to provide quality certificates or, where feasible, certificates of Good Manufacturing Practices prepared by the exporting country's national regulatory authority.



3.1 QUALITY CONTROL OF ANTIMICROBIAL AGENTS

Regulatory authorities should ensure that quality controls are carried out in accordance with international guidance and in compliance with the provisions of good manufacturing practices, in particular:

- To ensure that the quality and concentration (stability) of veterinary antimicrobial drugs in the marketed dosage form(s) is maintained and properly stored up to the expiry date, established under the recommended storage conditions.
- To ensure the stability of veterinary antimicrobial drugs when they are mixed with feed or drinking water.
- To ensure that all veterinary antimicrobial drugs are manufactured to the appropriate quality and purity.

3.2 ASSESSMENT OF EFFICACY

Preclinical data should be generated to establish an appropriate dosage regimen necessary to ensure the efficacy of the veterinary antimicrobial drug and limit the selection of microbial resistant microorganisms. Such preclinical trials should, where applicable, include pharmacokinetic and pharmacodynamic studies to guide the development of the most appropriate dosage regimen.

Important pharmacodynamic information may include:

- Mode of action;
- The spectrum of antimicrobial activity of the substance;
- Identification of bacterial species that are naturally resistant relevant to the use of the veterinary antimicrobial drugs;
- Antimicrobial minimum inhibitory and/or bactericidal concentrations;
- Determination of whether the antimicrobial exhibits time or concentration-dependent activity or co-dependency,
- Evaluation of activity at the site of infection.

Important pharmacokinetic information may include:

- Bio-availability according to the route of administration;
- Concentration of the veterinary antimicrobial drug at the site of infection and its distribution in the treated animal;
- Metabolism which may lead to the inactivation of veterinary antimicrobial drugs;
- Excretion routes.

The use of fixed combinations of veterinary antimicrobial drugs should be justified taking into account:

- Pharmacodynamic (additive or synergistic effects towards the target microorganism);
- Pharmacokinetics (maintenance of the concentrations of associated antimicrobials responsible for additive or synergistic effects at the site of infection throughout the treatment period).

Clinical data should be generated to confirm the validity of the claimed in-

dications and dosage regimens established during the preclinical phase.

Criteria to be considered include:

- Parameters for qualitatively and quantitatively assessing efficacy;
- Diversity of the clinical cases met when carrying out clinical trials;
- Compliance of the protocols of clinical trials with good clinical practice, such as vich guidelines³;
- Eligibility of the studied clinical cases based on appropriate clinical and microbiological criteria.

3.3 ASSESSMENT OF THE POTENTIAL OF VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS TO SELECT FOR RESISTANT MICROORGANISMS

Where applicable, data from preclinical or clinical trials should be used to evaluate the potential for target microorganisms, foodborne and/or commensal microorganisms to develop or acquire resistance.

Appropriate information should be provided to support an adequate assessment of the safety of veterinary antimicrobial drugs being considered for authorisation in food-producing animals. The regulatory authorities should develop criteria for conducting such assessments and interpreting their results. Existing guidelines for antimicrobial resistance risk assessment, such as the OIE Guideline⁴ may be used for more comprehensive information. The type of information to be evaluated in these assessments may include, but is not limited to, the following:

- The route and level of human exposure to food-borne or other resistant microorganisms;
- The degree of cross resistance within the class of antimicrobials and between classes of antimicrobials;
- The pre-existing level of resistance, if available, in pathogens causing gastrointestinal infections in humans (baseline determination);
- The concentration of active compound in the gut of the animal at the defined dosage level.

3.4 ESTABLISHMENT OF ADIS (ACCEPTABLE DAILY INTAKE), MRLS (MAXIMUM RESIDUE LIMIT), AND WITHDRAWAL PERIODS FOR VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS

When setting ADIs and MRLs for veterinary antimicrobial drugs, the safety evaluation is carried out in accordance with international guidelines and should include the determination of microbiological effects (e.g., the potential biological effects on the human intestinal flora) as well as toxicological and pharmacological effects.

An acceptable daily intake (ADI) and a maximum residue limit (MRL) for appropriate food stuffs (i.e., meat, milk, eggs, fish and honey) should be estab-

³ VICH Good Clinical Practice Guideline , http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_st7.pdf

⁴ Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin, http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003a_r20314.htm



lished for each antimicrobial agent. MRLs are necessary in order that officially recognised control laboratories can monitor that the veterinary antimicrobial drugs are being used as approved. Withdrawal periods should be established for each veterinary antimicrobial drug, which make it possible to produce food in compliance with the MRLs.

Withdrawal periods have to be established for each veterinary antimicrobial drug by taking into account:

- The MRLs established for the considered veterinary antimicrobial drug;
- The pharmaceutical form;
- The target animal species;
- The dosage regimen and the duration of treatment;
- The route of administration.

3.5 ESTABLISHMENT OF A SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS FOR EACH VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUG FOR FOOD-PRODUCING ANIMALS

The summary of product characteristics contains the information necessary for the appropriate use of veterinary antimicrobial drugs. It constitutes, for each veterinary antimicrobial drug, the official reference of the content of its labelling and package insert. This summary contains the following items:

- Pharmacological properties;
- Target animal species;
- Indications;
- Target microorganisms;
- Dosage and administration route;
- Withdrawal periods;
- Incompatibilities;
- Shelf-life;
- Operator safety;
- Particular precautions before use;
- Instructions for the return or proper disposal of un-used or out-of-date products;
- Any information on conditions of use relevant to the potential for selection of resistance should be included, for the purpose of guidance on prudent use;
- Class and active ingredient of the veterinary antimicrobial drug.

3.6 SURVEILLANCE PROGRAMMES

The relevant authorities should develop a structured approach to the investigation and reporting of the incidence and prevalence of antimicrobial resistance. For the purposes of this Code, priority should be given to the evaluation of antimicrobial resistance in foodborne microorganisms.

For reasons of efficiency, the methods used to establish such programmes (laboratory techniques, sampling, choice of veterinary antimicrobial drug(s)



and microorganism(s)) should be harmonized as much as possible at the international level (e.g. OIE documents on “Harmonisation of National Antimicrobial Resistance Monitoring and Surveillance Programmes in Animals and Animal Derived Food” http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm and “Standardisation and Harmonisation of Laboratory Methodologies Used for the Detection and Quantification of Antimicrobial Resistance” http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm).

Preferably, epidemiological surveillance of antimicrobial resistance should be accompanied by data on the amounts of veterinary antimicrobial drugs used by veterinarians and other authorized users in food-producing animals. These data could be collected using one or more of the following sources:

- Production data from manufacturers;
- Importers and exporters;
- If possible, data on intended and actual usage from manufacturers, wholesale and retail distributors including feed mills, and veterinary prescription records;
- Surveys of veterinarians, farmers and producers of food-producing animals.

Regulatory authorities should have in place a pharmacovigilance programme for the monitoring and reporting of adverse reactions to veterinary antimicrobial drugs, including lack of the expected efficacy related to microbial resistance. The information collected through the pharmacovigilance programme should form part of the comprehensive strategy to minimize microbial resistance.

In cases, where the assessment of data collected from pharmacovigilance and from other post-authorization surveillance including, if available, targeted surveillance of antimicrobial resistance, suggests that the conditions of use of the given veterinary antimicrobial drug should be reviewed, regulatory authorities shall endeavour to achieve this re-evaluation.

3.7 DISTRIBUTION OF VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS IN VETERINARY MEDICINE

The relevant authorities should make sure that all veterinary antimicrobial drugs used in food-producing animals are, to the extent possible:

- Prescribed by a veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation or used under conditions stipulated in the national legislation;
- Supplied only through licensed/authorized distribution systems;
- Administered to animals by a veterinarian or, under the supervision of a veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation; and that
- Proper records are kept of their administration (see Section 7, responsibilities of veterinarians: recording section).



3.8 CONTROL OF ADVERTISING

Advertising of veterinary antimicrobial drugs should be done in a manner consistent with prudent use guidelines and any other specific regulatory recommendation for the product.

All advertising of veterinary antimicrobial drugs should be controlled by the relevant authorities.

The authorities should ensure that advertising of veterinary antimicrobial drugs:

- complies with the marketing authorisation granted, in particular with the content of the summary of product characteristics; and
- complies with each country's national legislation.

3.9 TRAINING OF USERS OF VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS

Training should be undertaken to assure the safety to the consumer of animal derived food and therefore the protection of public health. Training should involve all the relevant professional organisations, regulatory authorities, the pharmaceutical industry, veterinary schools, research institutes, professional associations and other approved users such as farmers and producers of food animals and should focus on:

- Information on disease prevention and management strategies to reduce the need to use veterinary antimicrobial drugs;
- Relevant pharmacokinetic and pharmacodynamic information to enable the veterinarian to use veterinary antimicrobial drugs prudently;
- The ability of veterinary antimicrobial drugs to select for resistant micro-organisms in food-producing animals that may contribute to animal or human health problems; and
- The need to observe responsible use recommendations and using veterinary antimicrobial drugs in animal husbandry in agreement with the provisions of the marketing authorisations and veterinary advice.

3.10 DEVELOPMENT OF RESEARCH

The relevant authorities should encourage public and private research to:

- Improve the knowledge about the mechanisms of action of antimicrobials in order to optimise the dosage regimens and their efficacy;
- Improve the knowledge about the mechanisms of selection, emergence and dissemination of resistance determinants;
- Develop practical models for applying the concept of risk analysis to assess the public health concern precipitated by the development of resistance;
- Further develop protocols to predict, during the authorisation process, the impact of the proposed use of the veterinary antimicrobial drugs on the rate and extent of resistance development; and
- Develop and encourage alternative methods to prevent infectious diseases.



3.11 COLLECTION AND DESTRUCTION OF UNUSED VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS

The relevant authorities should develop effective procedures for the safe collection and destruction of unused or out-of-date veterinary antimicrobial drugs.

4. RESPONSIBILITIES OF THE VETERINARY PHARMACEUTICAL INDUSTRY

4.1 MARKETING AUTHORISATION OF VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS FOR FOOD-PRODUCING ANIMALS

It is the responsibility of the veterinary pharmaceutical industry:

- To supply all of the information requested by the national regulatory authority in order to establish objectively the quality, safety and efficacy of veterinary antimicrobial drugs; and
- To ensure the quality of this information on the basis of the implementation of procedures, tests and trials in compliance with the provisions of good manufacturing, good laboratory and good clinical practices.

4.2 MARKETING AND EXPORT OF VETERINARY ANTIMICROBIAL DRUGS

Only officially licensed/authorized veterinary antimicrobial drugs should be marketed, and then only through approved distribution systems.

- Only veterinary antimicrobial drugs meeting the quality standards of the importing country should be exported from a country in which the products were produced;
- The information necessary to evaluate the amount of veterinary antimicrobial drugs marketed should be provided to the national regulatory authority.

4.3 ADVERTISING

It is the responsibility of the veterinary pharmaceutical industry to advertise veterinary antimicrobial drugs in accordance with the provisions of Section 3.8 on the Responsibilities of the Regulatory Authorities, Control of Advertising and to not inappropriately advertise antimicrobials directly to the food animal producer.

4.4 TRAINING

It is the responsibility of the veterinary pharmaceutical industry to participate in the training of users of veterinary antimicrobial drugs as defined in Section 3.9.

4.5 RESEARCH

It is the responsibility of the veterinary pharmaceutical industry to contribute to the development of research as defined in Section 3.10.



5. RESPONSIBILITIES OF WHOLESALE AND RETAIL DISTRIBUTORS

Retailers distributing veterinary antimicrobial drugs should only do so on the prescription of a veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation and all products should be appropriately labelled.

Distributors should encourage compliance with the national guidelines on the responsible use of veterinary antimicrobial drugs and should keep detailed records of all antimicrobials supplied according to the national regulations including:

- Date of supply
- Name of prescribing veterinarian
- Name of user
- Name of medicinal product
- Batch number
- Quantity supplied

Distributors should participate in the training of users of veterinary antimicrobial drugs as defined in Section 3.9.

6. RESPONSIBILITIES OF VETERINARIANS⁵

The veterinarian is responsible for identifying recurrent disease problems and developing alternative strategies to prevent or treat infectious disease. These may include changes in husbandry conditions and vaccination programs where vaccines are available.

Veterinary antimicrobial drugs should only be prescribed for animals under his/her care, which means that:

- The veterinarian has been given responsibility for the health of the animal or herd/flock by the producer or the producer's agent;
- That responsibility is real and not merely nominal;
- That the animal(s) or herd/flock have been seen immediately before the prescription and supply, or
- Recently enough for the veterinarian to have personal knowledge of the condition of the animal(s) or current health status of the herd or flock to make a diagnosis and prescribe; and
- The veterinarian should maintain clinical records of the animal(s) or the herd/flock.

It is recommended that veterinary professional organizations develop for their members species-specific clinical practice guidelines on the responsible use of veterinary antimicrobial drugs.

Veterinary antimicrobial drugs should only be used when necessary and in an appropriate manner:

⁵ Under some circumstances, this may refer to a suitably trained person authorized in accordance with national legislation.



- A prescription for veterinary antimicrobial drugs must precisely indicate the treatment regimen, the dose, the dosage intervals, the duration of the treatment, the withdrawal period and the amount of antimicrobial to be delivered depending on the dosage, the number, and the weight of the animals to be treated;
- All veterinary antimicrobial drugs should be prescribed and used according to the conditions stipulated in the national legislation.

The appropriate use of veterinary antimicrobial drugs in practice is a clinical decision which should be based on the experience and local expertise of the prescribing veterinarian, and the accurate diagnosis, based on adequate diagnostic procedures. There will be occasions when a group of animals, which may have been exposed to pathogens, may need to be treated without recourse to an accurate diagnosis and antimicrobial susceptibility testing in order to prevent the development of clinical disease and for reasons of animal welfare.

Determination of the choice of a veterinary antimicrobial drug by:

- The expected efficacy of the treatment based on:
 - the clinical experience of the veterinarian;
 - the spectrum of the antimicrobial activity towards the pathogens involved;
 - the epidemiological history of the rearing unit particularly in regards to the antimicrobial resistance profiles of the pathogens involved. Ideally, the antimicrobial profiles should be established before the commencement of treatment. Should a first antimicrobial treatment fail or should the disease recur, the use of a second veterinary antimicrobial drug should be based on the results of microbiological tests;
 - the appropriate route of administration;
 - results of initial treatment;
 - known pharmacokinetics/tissue distribution to ensure that the selected veterinary antimicrobial drug is active at the site of infection;
 - prognosis.
- The need to minimize the adverse health impact from the development of microbial resistance based on:
 - the choice of the activity spectrum of the veterinary antimicrobial drug;
 - the targeting of specific microorganism;
 - known or predictable susceptibilities using antimicrobial susceptibility testing;
 - optimized dosing regimens;
 - the use of effective combinations of veterinary antimicrobial drugs;
 - the importance of the antimicrobial drugs to veterinary and human medicine; and,
 - the route of administration.

If the label conditions allow for some flexibility, the veterinarian should consider a dosage regimen that is long enough to allow an effective recovery of



the animal but is short enough to limit the selection of resistance in foodborne and/or commensal microorganisms.

6.1 OFF-LABEL USE

The off-label use of a veterinary antimicrobial drug may be permitted in appropriate circumstances and should be in agreement with the national legislation in force including the administrative withdrawal periods to be used. It is the veterinarian's responsibility to define the conditions of responsible use in such a case including the therapeutic regimen, the route of administration, and the duration of the treatment. Off-label use of antimicrobial growth promoters should not be permitted.

6.2 RECORDING

Records on veterinary antimicrobial drugs should be kept in conformity with national legislation. Veterinarians may refer to recording information as covered in the relevant national legislation.⁶

In particular, for investigation of antimicrobial resistance, veterinarians should:

- Record the antimicrobial susceptibility testing results;
- Investigate adverse reactions to veterinary antimicrobial drugs, including lack of expected efficacy due to antimicrobial resistance, and report it, as appropriate, to the regulatory authorities.

Veterinarians should also periodically review farm records on the use of veterinary antimicrobial drugs to ensure compliance with their directions.

6.3 TRAINING

Veterinary professional organizations should participate in the training of users of veterinary antimicrobial drugs as defined in Section 3.9.

7. RESPONSIBILITIES OF PRODUCERS

Producers are responsible for preventing disease outbreaks and implementing health and welfare programmes on their farms. They may, as appropriate, call on the assistance of their veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation. All people involved with food-producing animals have an important part to play in ensuring the responsible use of veterinary antimicrobial drugs.

Producers of food-producing animals have the following responsibilities:

- To use veterinary antimicrobial drugs only when necessary and not as a replacement for good management and farm hygiene, or other disease prevention methods such as vaccination;

⁶ Veterinarians can also refer to the *Guidelines for the Design and Implementation of National Regulatory Food Safety Assurance Programmes Associated with the Use of Veterinary Drugs in Food Producing Animals (CAC/GL 71-2009)*⁶



- To implement a health plan in cooperation with the veterinarian in charge of the animals that outlines preventative measures (e.g. mastitis plan, worming and vaccination programmes, etc.);
- To use veterinary antimicrobial drugs in the species, for the uses and at the doses on the approved labels and in accordance with the prescription, product label instructions or the advice of a veterinarian familiar with the animals and the production site;
- To isolate sick animals and dispose of dead or dying animals promptly under conditions approved by Relevant authorities;
- To comply with the storage conditions of veterinary antimicrobial drugs according to the approved product labelling;
- To address hygienic conditions regarding contacts between people (veterinarians, breeders, owners, children) and the animals treated;
- To comply with the recommended withdrawal periods to ensure that residue levels in animal derived food do not present a risk for the consumer;
- To not use out-of-date veterinary antimicrobial drugs and to dispose of all unused veterinary antimicrobial drugs in accordance with the provisions on the product labels;
- To inform the veterinarian in charge of the unit of recurrent disease problems;
- To maintain all clinical and laboratory records of microbiological and susceptibility tests if required by the national regulatory authority. These data should be made available to the veterinarian in charge of treating the animals in order to optimize the use of veterinary antimicrobial drugs.
- To keep adequate records of all veterinary antimicrobial drugs used, including the following:
 - name of the veterinary antimicrobial drug/active substance and batch number;
 - name of supplier;
 - date of administration;
 - identification of the animal or group of animals to which the veterinary antimicrobial drug was administered;
 - clinical conditions treated;
 - quantity and duration of the antimicrobial agent administered;
 - withdrawal periods;
 - result of laboratory tests;
 - result of treatment;
 - name of the prescribing veterinarian or other suitably trained person authorized in accordance with national legislation.
- To ensure sound management of animal wastes and other materials to avoid dissemination of antimicrobial agents and resistance determinants into the environment;
- To prevent the unnecessary contact with and transmission of resistant bacteria to all personnel, including farm workers;

- To assist the relevant authorities in surveillance programs related to antimicrobial resistance.

8. CONCLUSIONS

Veterinary antimicrobial drugs are very important tools for controlling a great number of infectious diseases in both animals and humans. It is vital that all countries put in place the appropriate systems to ensure that veterinary antimicrobial drugs are manufactured, marketed, distributed, prescribed and used responsibly, and that these systems are adequately audited.

This document is designed to provide the framework that countries may implement in accordance with their capabilities but within a reasonable period of time. A stepwise approach may be appropriate for a number of countries to properly implement all of the elements in this document.

The continued availability of veterinary antimicrobial drugs, which are essential for animal welfare and animal health and consequently human health, will ultimately depend on the responsible use of these products by all those involved in the authorisation, production, control, distribution and use of antimicrobials in food-producing animals.



ENDNOTES

¹ A. Franklin, J. Acar, F. Anthony, R. Gupta †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, D.G. White, H. C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food*. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 20 (3), 859–870. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm

² D.G. White, J. Acar, F. Anthony, A. Franklin, R. Gupta, †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, H. C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: standardization and harmonization of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance*. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2001, 20 (3), 849–858. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm

Veterinary Antimicrobial Drug

Veterinary antimicrobial drug(s) refers to naturally occurring, semi-synthetic or synthetic substances that exhibit antimicrobial activity (kill or inhibit the growth of microorganisms). Where anticoccidial products have antibacterial activity, they should be considered as veterinary antimicrobial drugs, except where this is precluded by national legislation.

Disease Treatment/Therapeutic Use

Treatment/Therapeutic Use refers to use of an antimicrobial(s) for the specific purpose of treating an animal(s) with a clinically diagnosed infectious disease or illness.

Disease Prevention/Prophylactic Use

Prevention/Prophylactic Use refers to use of an antimicrobial(s) in healthy animals considered to be at risk of infection or prior to the onset of clinical infectious disease. This treatment includes:

- Control of the dissemination of a clinically diagnosed infectious disease identified within a group of animals, and
- Prevention of an infectious disease that has not yet been clinically diagnosed.

Growth Promotion

Growth Promotion refers to the use of antimicrobial substances to increase the rate of weight gain and/or the efficiency of feed utilization in animals by other than purely nutritional means. The term does NOT apply to the use of antimicrobials for the specific purpose of treating, controlling, or preventing infectious diseases, even when an incidental growth response may be obtained.



Les appellations employées dans ce produit d'information et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ni de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) aucune prise de position quant au statut juridique ou au stade de développement des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif. La mention de sociétés déterminées ou de produits de fabricants, qu'ils soient ou non brevetés, n'entraîne, de la part de la FAO ou de l'OMS, aucune approbation ou recommandation desdits produits de préférence à d'autres de nature analogue qui ne sont pas cités. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé. La FAO et l'OMS ont pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est distribué sans aucune sorte de garantie explicite ou implicite. La responsabilité quant à l'interprétation et à l'utilisation du matériel incombe au lecteur. En aucun cas, ni la FAO ni l'OMS ne sauraient être tenues responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans ce produit d'information sont celles du/des auteur(s) et ne reflètent pas nécessairement les vues ou les politiques de la FAO ou de l'OMS.

© OMS/FAO, 2015

Tous droits réservés. L'OMS et la FAO encouragent l'utilisation, la reproduction et la diffusion des informations figurant dans ce produit d'information. Sauf indication contraire, le contenu peut être copié, téléchargé et imprimé aux fins d'étude privée, de recherches ou d'enseignement, sous réserve que l'OMS et la FAO soient correctement mentionnées comme sources et comme détentrices de droits d'auteur et à condition qu'il ne soit sous-entendu en aucune manière que l'OMS ou la FAO approuveraient les opinions, produits ou services des utilisateurs.

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (téléphone: +41 22 791 3264; télécopie: +41 22 791 4857; courriel: bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.

Toute demande relative aux droits de traduction ou d'adaptation, à la revente ou à d'autres droits d'utilisation commerciale doit être présentée au moyen du formulaire en ligne disponible à www.fao.org/contact-us/licence-request ou adressée par courriel à copyright@fao.org.

Les produits d'information de la FAO sont disponibles sur le site web de la FAO (www.fao.org/publications) et peuvent être achetés par courriel adressé à publications-sales@fao.org.



*Textes du Codex
concernant
la résistance
aux antimicrobiens
d'origine alimentaire*

Cette publication spéciale est destinée à soutenir le Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens que l'OMS élabore actuellement en collaboration avec la FAO et l'OIE.

La publication rassemble les deux textes spécifiques du Codex sur la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire:

⚙️ *Lignes directrices pour l'analyse des risques liés à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire (CAC/GL 77-2011)*

Page 75

et

⚙️⚙️ *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens (CAC/RCP 61-2005)*

Page 123.



Lignes directrices
pour l'analyse
des risques
liés à la résistance
aux antimicrobiens
d'origine alimentaire

CAC/GL 77-2011
Adoptées en 2011



79	<i>Acronymes</i>
81	1. Introduction
83	2. Champ d'application
84	3. Définitions
86	4. Principes généraux de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
88	5. Cadre de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
88	6. Activités préliminaires de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
88	6.1 Identification d'un problème de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM
89	6.2 Élaboration d'un profil des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
90	6.3 Classement des problèmes de sécurité sanitaire des aliments et établissement des priorités pour l'évaluation et la gestion des risques
90	6.4 Détermination des objectifs préliminaires de gestion des risques
90	6.5 Mise en place d'une politique d'évaluation des risques
91	6.6 Demande de mise en route de l'évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
91	7. Évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
91	7.1 Sources d'information
92	7.2 Processus d'évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
93	7.3 Identification des dangers
93	7.4 Évaluation de l'exposition
95	7.5 Caractérisation des dangers
97	7.6 Caractérisation des risques



- 99 **8. Gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire**
- 101 8.1 Prise en compte des résultats de l'évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 101 8.2 Identification des options de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 104 8.3 Évaluation des options de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 105 8.4 Choix des options de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 105 8.5 Mise en œuvre de la/des décision(s) en matière de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 106 8.6 Suivi et examen des mesures de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 105 **9. Surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens et de micro-organismes résistants aux antimicrobiens et de déterminants de la résistance aux antimicrobiens**
- 108 **10. Communication sur les risques liés à la RAM d'origine alimentaire**
- 108 10.1 La communication sur les risques d'origine alimentaire en tant qu'outil de gestion des risques
- 110 *Annexe 1*
Éléments à prendre en compte dans les profils des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 113 *Annexe 2*
Éléments qu'il est suggéré de prendre en compte dans une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire
- 118 *Annexe 3*
Exemples d'évaluation qualitative des risques liés à la RAM d'origine alimentaire

ACRONYMES

ABPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPH	Bonnes pratiques d'hygiène
BPV	Bonnes pratiques vétérinaires
CAC/GL	Commission du Codex Alimentarius/Directives (sigle présent dans des cotes de documents)
CAC/RCP	Commission du Codex Alimentarius / Code d'usages (sigle présent dans des cotes de documents)
CMI	Concentrations inhibitrices minimales
CP	Critère de performance
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
HACCP	Analyse des risques – points critiques pour leur maîtrise
NAP	Niveau approprié de protection
OGR	Option de gestion des risques
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation mondiale de la santé
OP	Objectif de performance
OSSA	Objectif de sécurité sanitaire des aliments
RAM	Résistance/résistant(e) aux antimicrobiens
SPS/OMC	Accord de l'Organisation mondiale du commerce sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires





1. INTRODUCTION

La résistance aux antimicrobiens (ou RAM, cette abréviation étant est ici également employée en mode adjectif pour désigner les organismes «résistants aux antimicrobiens») est une préoccupation majeure pour la santé publique mondiale et une question de sécurité sanitaire des aliments. Lorsque des pathogènes deviennent résistants aux agents antimicrobiens, ils peuvent présenter un risque plus important pour la santé découlant d'un éventuel échec thérapeutique, de la diminution de choix thérapeutiques et de la probabilité accrue d'apparition et de gravité de la maladie. Les problèmes en rapport avec la RAM sont liés de façon inhérente à l'usage des antimicrobiens dans tous les types d'environnements, y compris les utilisations humaines et non humaines. L'utilisation d'agents antimicrobiens dans la production alimentaire animale et végétale représente un facteur de risque important pour la sélection et la transmission de micro-organismes résistants aux antimicrobiens (micro-organismes RAM) et de déterminants de la résistance aux antimicrobiens (déterminants de la RAM) des animaux et des plantes alimentaires à l'humain par sa consommation d'aliments.

Conformément aux principes du Codex, l'analyse des risques est un outil essentiel pour évaluer le risque pour la santé humaine lié aux micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et déterminer les stratégies de gestion appropriées pour maîtriser ces risques. Au cours de la dernière décennie, des progrès marquants ont été réalisés dans l'utilisation des approches de l'analyse des risques pour traiter la RAM. Une série de consultations d'experts FAO/OIE/OMS sur la RAM ont permis d'établir que les micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire pouvaient constituer des dangers microbiologiques en matière de sécurité sanitaire des aliments. La nécessité d'élaborer une approche structurée et coordonnée pour l'analyse des risques liés à la RAM a donc été soulignée^{1,2,3,4}. Les lignes directrices de l'OMS/FAO et de l'OIE

¹ FAO/OIE/OMS. 2003. Premier atelier mixte FAO/OIE/OMS d'experts sur l'utilisation non humaine des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens – évaluation scientifique, Genève (Suisse), 1-5 décembre 2003. <http://www.who.int/foodsafety/micro/meetings/nov2003/en/>

² FAO/OIE/OMS. 2004. Deuxième atelier mixte FAO/OIE/OMS sur l'utilisation non humaine des antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens: options de gestion, Oslo (Norvège), 15-18 mars 2004. http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/fdb_antimicrobial_Mar04.pdf

³ FAO/OIE/OMS. 2006. Consultation conjointe d'experts FAO/OIE/OMS sur l'utilisation des antimicrobiens



sur l'analyse des risques fournissent des approches générales et structurées pour aborder l'incidence potentielle des micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine animale/végétale présents dans les aliments sur la santé publique^{5,6}. Cependant, il a été considéré nécessaire d'établir un cadre global spécifique à l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire, compte tenu de la complexité biologique de la RAM, de ses aspects pluridisciplinaires dans l'ensemble de la filière alimentaire – de la production à la consommation – et de la nécessité de définir des stratégies de gestion des risques appropriées. Plus particulièrement, elles fournissent un cadre structuré de l'analyse des risques afin de traiter les risques pour la santé humaine associés à la présence dans les aliments et les aliments pour animaux, y compris dans l'aquaculture, de micro-organismes RAM ou de déterminants de la RAM liés à l'utilisation non humaine d'agents antimicrobiens, et à leur transmission par ces mêmes aliments.

La partie initiale du cadre d'analyse des risques comprend une série de travaux collectivement appelés «activités préliminaires de gestion des risques», lesquelles sont exécutées par les gestionnaires des risques. Elle permet au gestionnaire des risques de décider des mesures à prendre. Au cours de cette phase, une politique d'évaluation des risques peut être mise en place, une évaluation des risques peut être demandée et d'autres mesures appropriées peuvent éventuellement être prises. S'il est décidé de demander une évaluation des risques, les activités préliminaires de gestion des risques fourniront certaines informations fondamentales nécessaires à l'évaluateur des risques chargé de mener à bien cette tâche. Les volets suivants du cadre d'analyse des risques sont l'identification, l'évaluation, le choix et la mise en œuvre des mesures appropriées de gestion du risque pour réduire à un niveau minimal et maîtriser, s'il y a lieu, les risques pour la santé humaine qui auront été identifiés. Les gestionnaires des risques sont chargés de vérifier que les mesures de gestion des risques mises en œuvre permettent d'obtenir les résultats escomptés, que les conséquences imprévues liées aux mesures prises sont limitées et que les objectifs de gestion des risques sont atteints. Une bonne communication entre les évaluateurs, les gestionnaires de risques et les autres parties intéressées est essentielle pour que l'analyse de risques soit transparente et qu'elle repose sur des éléments factuels.

Ces lignes directrices présentent les éléments de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire de manière chronologique dans le processus

dans l'aquaculture et la résistance aux antimicrobiens (Séoul, République de Corée 13–16 juin 2006). ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/aquaculture_rep_13_16june2006.pdf

⁴ FAO/OIE/OMS. 2008. Réunion conjointe FAO/OMS/OIE d'experts sur les antimicrobiens revêtant une importance critique. Rapport de la réunion FAO/OMS/OIE d'experts, FAO, Rome (Italie), 26–30 novembre 2007. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/i0204e/i0204e00.pdf>

⁵ FAO/WHO. 2006. Analyse des risques relatifs à la sécurité sanitaire des aliments – Guide à l'usage des autorités nationales responsables de la sécurité sanitaire des aliments (Étude FAO alimentation et nutrition 87). <http://www.fao.org/docrep/010/a0822f/a0822foo.htm>

⁶ OIE. Code sanitaire pour les animaux terrestres (section Santé publique vétérinaire). http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_sommaire.htm . http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_sommaire.htm



d'analyse des risques. Pour une meilleure lisibilité, les sections relatives à la «communication sur les risques liés à la RAM d'origine alimentaire» et à la «surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens et micro-organismes RAM et déterminants de la RAM» figurent en fin de document, car les activités définies dans ces sections s'appliquent tout au long du processus.

Le présent document devrait être consulté de pair avec les *Principes de travail pour l'analyse des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments destinés à être appliqués par les gouvernements* (CAC/IGL 62–2007), les *Principes et directives régissant la conduite de l'évaluation des risques microbiologiques* (CAC/IGL 30–1999), les *Principes et directives pour la gestion des risques microbiologiques (GRM)* (CAC/IGL 63–2007), le *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* (CAC/RCP 61–2005), le *Code d'usages en matière d'hygiène pour la viande* (CAC/RCP 58–2005), le *Code d'usages en matière d'hygiène pour le lait et les produits laitiers* (CAC/RCP 57–2004) et le *Code d'usages en matière d'hygiène pour les œufs et les produits à base d'œuf* (CAC/RCP 15–1976). L'analyse du risque de la RAM sur les aliments pour les animaux peut aussi prendre en considération le *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* (CAC/RCP 54–2004) ainsi que le document sur l'impact de l'alimentation pour animaux sur la sécurité sanitaire des aliments (*Animal Feed Impact on Food Safety*, en anglais seulement)⁷ et les chapitres relatifs à la maîtrise de la RAM dans le Code sanitaire de l'OIE pour les animaux terrestres⁶.

2. CHAMP D'APPLICATION

Le champ d'application des présentes lignes directrices consiste à fournir des orientations, basées sur des données scientifiques, sur les processus et la méthode d'analyse de risque, et l'application de celle-ci à la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire liée à l'utilisation non humaine d'agents antimicrobiens. L'objectif des lignes directrices est d'évaluer les risques pour la santé humaine associés à des micro-organismes résistants aux antimicrobiens ou à des déterminants de la RAM présents dans les aliments et les aliments pour animaux, et à leur transmission par ces mêmes aliments, afin de fournir des conseils relatifs aux activités de gestion de risques afin de diminuer de tels risques. Les lignes directrices aborderont également les risques associés à différents secteurs utilisant les agents antimicrobiens, comme les applications vétérinaires, la protection des plantes et la transformation des aliments.

Étant donné qu'il existe des lignes directrices Codex ou d'autres reconnues sur le plan international, les domaines suivants en rapport avec les agents antimicrobiens ou la RAM ne relèvent pas du champ d'application du présent document: les résidus d'agents antimicrobiens dans les aliments, les gènes mar-

⁷ FAO/WHO. 2008. Impact des aliments pour animaux sur la sécurité sanitaire des aliments. Rapport de la réunion FAO/OMS d'experts. FAO, Rome 8–12 octobre 2007. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/a1507e/a1507e00.pdf>



queurs dans des plantes à ADN recombiné et dans les micro-organismes à ADN recombiné⁸, les micro-organismes n'ayant pas subi de modification génétique (par exemple, les cultures starter), ajoutés intentionnellement à des aliments à des fins technologiques⁹ et certains ingrédients alimentaires susceptibles de porter des gènes RAM, tels que des probiotiques¹⁰.

3. DÉFINITIONS

Les définitions qui suivent sont fournies afin que les termes utilisés dans ce document soient compris par tous de la même façon. Les définitions présentées dans le *Manuel de procédure* du Codex et les *Principes et directives régissant la conduite et l'évaluation des risques microbiologiques* (CAC/GL 30-1999) s'appliquent au document.

Agent antimicrobien – Toute substance d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui, en concentration in vivo, tue les micro-organismes ou en empêche la croissance en interagissant avec une cible spécifique (FAO/ OIE/ OMS, 2008)³.

Animaux destinés à l'alimentation – Animaux élevés pour produire de la nourriture pour les humains.

Classe d'antimicrobiens – Antimicrobiens possédant des structures moléculaires analogues, souvent avec un mode d'action similaire en raison de l'interaction avec une cible analogue et, par conséquent, assujettis à des mécanismes de résistance analogues. Les variations des propriétés des antimicrobiens dans une classe se produisent souvent à cause de la présence des différentes substitutions moléculaires qui entretiennent une série d'activités intrinsèques, ou divers modèles de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Commensal – Micro-organisme participant à une relation symbiotique où une espèce tire un certain avantage alors que l'autre n'est pas touchée. On considère généralement que des micro-organismes commensaux ne sont pas pathogènes au sein de leur habitat normal, mais qu'ils peuvent, dans certaines des circonstances rares, devenir des pathogènes opportunistes s'ils devaient être présents ou se reproduire dans un ou plusieurs autre(s) corps hôte(s).

⁸ L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments relative à l'utilisation de gènes marqueurs de la résistance aux antimicrobiens dans les végétaux à ADN recombiné est abordée dans la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments dérivés de plantes à ADN recombiné (CAC/GL 45-2003).

⁹ L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments relative à l'utilisation de gènes marqueurs de la résistance aux antimicrobiens dans les micro-organismes à ADN recombiné est abordée dans la Directive régissant la conduite de l'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments produits à l'aide de microorganismes à ADN recombiné (CAC/GL 46-2003).

¹⁰ L'évaluation de la sécurité sanitaire des aliments relative à l'utilisation de probiotiques dans les aliments est abordée dans le rapport du groupe de travail mixte FAO/OMS sur l'élaboration de directives pour l'évaluation des probiotiques dans les aliments (Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Foods, FAO/OMS 2002).



Co-résistance – Faculté d'un micro-organisme de se multiplier ou de persister en présence de différentes classes d'agents antimicrobiens du fait qu'il possède divers mécanismes de résistance.

Critères d'interprétation – Il s'agit de valeurs particulières telles que les concentrations inhibitrices minimales (CIM) ou les diamètres de zone d'inhibition établies en déterminant quelles bactéries peuvent être assignées aux catégories «sensible», «intermédiaire» ou «résistante».

Déterminant de résistance aux antimicrobiens – Élément(s) génétique(s) codant(s) conférant à des micro-organismes la capacité de résister aux effets d'un agent antimicrobien. Les déterminants se situent dans un chromosome ou en dehors d'un chromosome, et peuvent être associée à des éléments génétiques mobiles, tels que des plasmides, des intégrons ou des transposons, permettant ainsi la transmission horizontale des souches résistantes aux souches vulnérables.

Effet néfaste pour la santé – Un résultat non désiré ou non voulu chez les humains. Dans le présent document, cette expression désigne des infections humaines causées par les micro-organismes résistants aux antimicrobiens et des déterminants de la résistance aux antimicrobiens dans les aliments ou provenant d'aliments d'origine animale ou végétale en plus de la fréquence accrue des infections et des échecs de traitement, la diminution de choix thérapeutiques et de la gravité accrue des infections qui se manifestent par la durée prolongée de maladie, l'augmentation du taux d'hospitalisation et la mortalité¹.

Pathogène – Micro-organisme susceptible d'être à l'origine d'une infection, d'une pathologie ou d'une maladie.

Résistance aux antimicrobiens (RAM) – Capacité pour un micro-organisme de se multiplier ou de résister en présence de niveaux croissants d'un agent antimicrobien, relativement à l'homologue vulnérable de la même espèce⁹.

Résistance croisée – Faculté d'un micro-organisme de se multiplier ou de persister en présence d'autres membres d'une classe donnée d'agents antimicrobiens ou de plusieurs classes différentes du fait d'un mécanisme commun de résistance.

Utilisation hors mention ou sans mention sur l'étiquette – L'utilisation d'un agent antimicrobien qui n'est pas conforme avec l'étiquetage approuvé pour le produit.

4. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ANALYSE DES RISQUES LIÉS À LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les Principes de travail pour l'analyse des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments destinés à être appliqués par les gouvernements (CAC/GL 62-2007) s'appliqueront à tous les aspects de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire. Les principes généraux spécifiques de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire sont les suivants:



Principe 1: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait examiner l'incidence de la RAM d'origine alimentaire sur la santé humaine suite à l'utilisation non humaine d'agents antimicrobiens.

Principe 2: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait examiner l'éventail et la répartition de la RAM d'origine alimentaire sur toute la filière alimentaire, de la production à la consommation.

Principe 3: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait tenir compte des documents internationaux pertinents (par exemple, les recommandations formulées lors de la «Réunion conjointe d'experts FAO/OMS/OIE sur les antimicrobiens d'importance critique») pour définir un ordre de priorité pour l'évaluation des risques et/ou les activités de gestion du risque.

Principe 4: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait prendre en compte les différences nationales et régionales qui existent au niveau de l'utilisation d'agents antimicrobiens, de l'exposition humaine aux micro-organismes RAM d'origine alimentaire et aux déterminants de la RAM d'origine alimentaire, de la prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens et de déterminants de la RAM d'origine alimentaire, ainsi qu'au niveau des options de gestion des risques (OGR) disponibles.

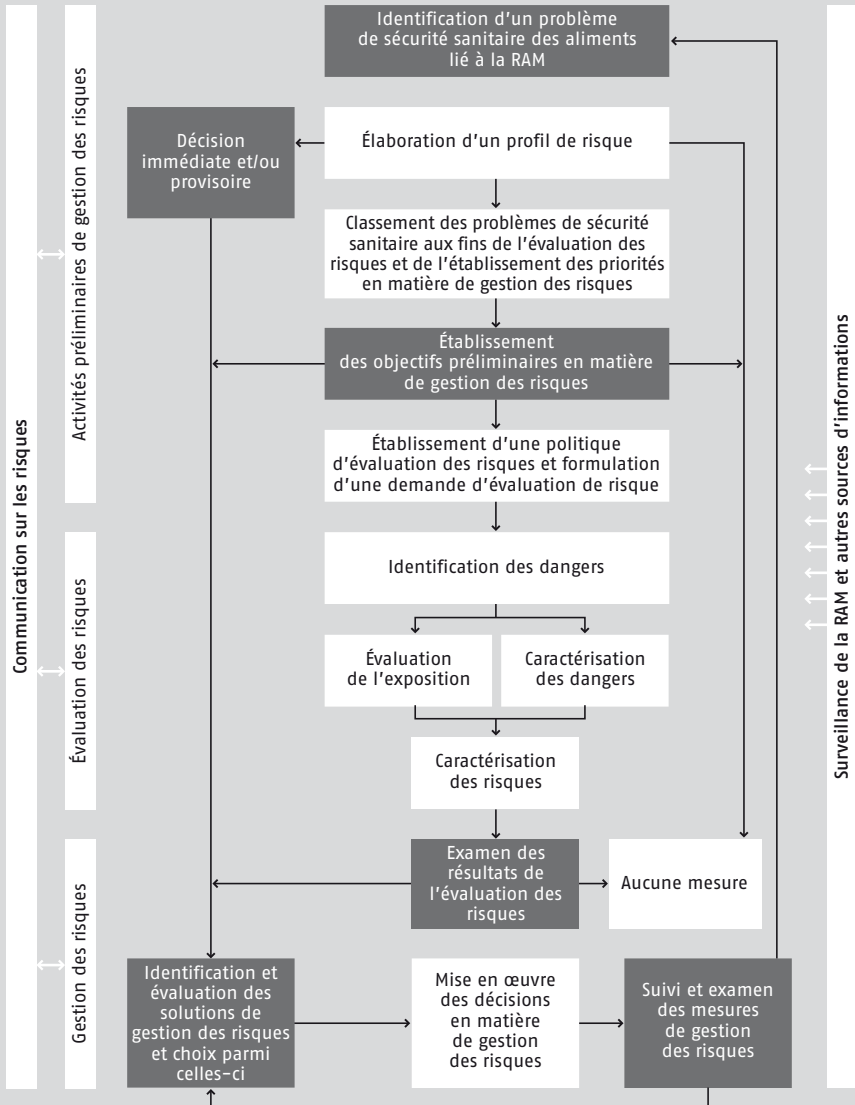
Principe 5: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait reposer sur les *Principes et directives régissant la conduite de l'évaluation des risques microbiologiques* (CAC/GL 30-1999) et les *Principes et directives pour la gestion des risques microbiologiques (GRM)* (CAC/GL 63-2007) et doit également prendre en compte les facteurs liés à la susceptibilité aux antimicrobiens du ou des micro-organismes en cause et les conséquences qui en découlent pour le traitement des maladies humaines dues à l'exposition à des micro-organismes résistant aux antimicrobiens.

Principe 6: L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait être centrée sur des combinaisons clairement définies de denrée alimentaire, de micro-organisme RAM et de déterminant de RAM et d'agent(s) antimicrobien(s), pour lesquelles une résistance est observée. La co-résistance et la résistance croisée devraient être prises en compte dans certaines situations.

Principe 7: Le suivi et la surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens et de la prévalence de micro-organismes RAM et de déterminants de la résistance aux antimicrobiens sont critiques pour l'évaluation et la détermination de l'efficacité des mesures de gestion des risques mises en œuvre et l'information de tous les niveaux de l'analyse des risques.

Principe 8: L'évaluation des options de gestion des risques liés à la RAM d'origine alimentaire avant-récolte devrait comprendre, s'il y a lieu, les aspects de la santé animale en rapport avec la sécurité sanitaire des aliments. L'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire devrait, s'agissant d'envisager ces aspects de la santé animale, tenir compte des normes pertinentes de l'OIE.

Figure 1. Cadre pour l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire



Nota bene: Les encadrés concernant les éléments de décision importants dans le cadre d'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire sont indiqués par un fond gris.



5. CADRE DE L'ANALYSE DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

La figure 1 donne un aperçu du cadre de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire, tel qu'elle est présentée dans le présent document. Le diagramme est destiné à aider les gestionnaires de risques en identifiant les points de décision et en plaçant les composants de l'analyse des risques en relation les uns avec les autres et en fournissant un cadre de référence pour les éléments tels que: i) l'enchaînement des étapes qui font partie des activités préliminaires de gestion des risques, ii) les étapes relatives à la conduite de l'évaluation des risques; iii) le processus d'identification, d'évaluation, de sélection, de mise en œuvre et de suivi et examen des OGR, et iv) les éléments et activités utilisés tout au long du processus, y compris la communication sur les risques et la surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens et de la résistance aux antimicrobiens. La surveillance, qui n'est pas un élément de l'analyse des risques classique, n'en est pas moins considérée comme partie intégrante de chaque étape de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire.

6. ACTIVITÉS PRÉLIMINAIRES DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Un problème potentiel de sécurité sanitaire des aliments peut survenir lorsque des micro-organismes RAM ou des déterminants de la résistance aux antimicrobiens sont présents dans des aliments et/ou transmis aux humains par ces aliments. L'exposition d'origine alimentaire à des micro-organismes RAM ou à des déterminants de la RAM peut avoir des effets néfastes pour la santé humaine. Le gestionnaire de risques démarre le processus de gestion des risques afin de déterminer la portée et l'ampleur du problème de sécurité sanitaire des aliments et, s'il y a lieu, d'entreprendre des activités visant à gérer le risque identifié.

6.1 IDENTIFICATION D'UN PROBLÈME DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS LIÉ À LA RAM

Il s'agit de l'étape initiale au cours de laquelle les gestionnaires des risques déterminent et décrivent de manière succincte le problème de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM, c'est-à-dire la combinaison définie du ou des dangers (micro-organismes RAM et/ou déterminant(s) de la RAM), du ou des agents antimicrobiens pour laquelle une résistance est observée et la denrée alimentaire dans laquelle le danger est identifié. Les problèmes de sécurité sanitaire des aliments liés à la RAM peuvent être identifiés d'après les renseignements provenant de diverses sources, comme il est décrit à la section 7.1.



6.2 ÉLABORATION D'UN PROFIL DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Le profil de risque lié à la RAM d'origine alimentaire est une description d'un problème lié à la sécurité sanitaire des aliments et de son contexte. Il présente, sous forme concise, les connaissances actuelles relatives à ce problème, les mesures de maîtrise et les différentes OGR possibles identifiées à ce jour ainsi que le contexte de politique de sécurité sanitaire qui déterminera les éventuelles interventions. Il est important de noter que le profil des risques est un exercice de délimitation visant à décrire et à définir les facteurs pertinents susceptibles d'influencer le risque que pose le danger. Il ne s'agit pas d'une version abrégée de l'évaluation des risques. Le profil de risque est habituellement élaboré par des agents ayant des compétences scientifiques spécifiques concernant le problème de sécurité sanitaire des aliments et une connaissance des techniques d'évaluation des risques liés à la RAM. Les parties intéressées ayant une bonne connaissance de la filière de production alimentaire concernée et des techniques de production qui y sont liées devraient être consultées.

L'étendue du profil de risque lié à la RAM d'origine alimentaire peut varier selon les besoins des gestionnaires de risques, la complexité et l'urgence du problème de sécurité sanitaire des aliments. Une liste des éléments à prendre en considération dans un profil des risques liés à la RAM d'origine alimentaire figure à l'Annexe I au présent document. D'autres éléments utiles pour un profil de risques figurent dans les *Principes et directives pour la gestion des risques microbiologiques (GRM)* (CAC/GL 63-2007). Il importe par ailleurs de tenir compte des listes des agents antimicrobiens d'importance critique élaborées par les organisations internationales et les autorités nationales et régionales (voir par exemple la Réunion conjointe d'experts FAO/OMS/OIE sur les antimicrobiens d'importance critique, Rome 2008¹¹).

La prise en considération de l'information fournie dans le profil de risque peut aboutir à des options donnant lieu à un éventail de décisions initiales, par exemple, déterminer qu'aucune autre mesure n'est requise, demander une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire, établir d'autres voies de collecte d'information ou mettre en œuvre des mesures immédiates de gestion des risques.

Lorsqu'on a la preuve qu'il existe une menace pour la santé humaine mais que les données scientifiques sont insuffisantes ou incomplètes, il peut être approprié qu'une décision provisoire soit prise par les gestionnaires de risques, et d'obtenir entre-temps l'information additionnelle nécessaire et, au besoin, de modifier la décision provisoire. Dans ce cas, le fait que la décision est provisoire et le calendrier d'exécution ou les circonstances dans lesquelles la décision

¹¹ Liste des antimicrobiens d'importance critique établie par l'OMS à l'adresse suivante: www.who.int/foodborne_disease/resistance/cia/en; Liste des antimicrobiens importants en médecine vétérinaire établie par l'OIE à l'adresse suivante: http://www.oie.int/download/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf

provisoire sera réévaluée (par exemple après la conduite d'une évaluation des risques), devraient être communiqués à toutes les parties intéressées au moment où la décision initiale est prise.

6.3 CLASSEMENT DES PROBLÈMES DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS ET ÉTABLISSEMENT DES PRIORITÉS EN MATIÈRE D'ÉVALUATION ET DE GESTION DES RISQUES

Étant donné le coût important en ressources associé à la réalisation d'évaluations de risques et/ou à la mise en œuvre des décisions en matière de gestion des risques, le profil de risques liés à la RAM constitue la principale ressource que les gestionnaires de risques devraient utiliser pour classer et définir la priorité de ce problème de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM parmi les nombreux autres problèmes de sécurité sanitaire des aliments.

Au-delà de la description du problème de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM fournie par le profil de risque, d'autres critères peuvent servir pour le classement et la définition de priorités. Ces critères sont généralement déterminés par les gestionnaires de risques, en collaboration avec les parties intéressées et en consultation avec les évaluateurs de risques pour ce qui est des aspects scientifiques des problèmes.

6.4 DÉTERMINATION DES OBJECTIFS PRÉLIMINAIRES DE GESTION DES RISQUES

Après l'élaboration du profil de risque et le classement des problèmes touchant à la sécurité sanitaire des aliments en rapport avec la RAM pour l'évaluation des risques/des priorités en matière de gestion des risques, les gestionnaires devraient décider des objectifs de gestion préliminaires qui déterminent, le cas échéant, les mesures à prendre par la suite pour traiter le problème de sécurité sanitaire des aliments identifié en rapport avec la RAM.

6.5 MISE EN PLACE D'UNE POLITIQUE D'ÉVALUATION DES RISQUES

Lorsque la décision de la nécessité d'une évaluation de risques a été prise, les gestionnaires de risques devraient mettre en place une politique d'évaluation de risques avant de demander une évaluation des risques. La politique d'évaluation des risques devrait être élaborée en consultation avec les évaluateurs de risques et toutes les autres parties intéressées. Cette procédure vise à assurer que l'évaluation du risque soit systématique, complète, impartiale et transparente. Le mandat confié par les gestionnaires de risques aux évaluateurs de risques devrait être aussi clair que possible et fournir une orientation sur le champ d'application de l'évaluation du risque, la nécessité de tenir compte du facteur d'incertitude et les hypothèses à utiliser lorsque les données disponibles sont contradictoires ou incomplètes. S'il y a lieu, les gestionnaires de risques devraient demander aux évaluateurs de risques de quantifier les changements que les différentes OGR pourraient apporter dans le degré de risque.

6.6 DEMANDE DE MISE EN ROUTE D'UNE ÉVALUATION DES RISQUES DE LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les gestionnaires de risques peuvent formuler une demande d'évaluation de risques afin de disposer d'une évaluation transparente et systématique des connaissances scientifiques pertinentes, et ce afin de pouvoir prendre une décision informée au sujet des activités de gestion de risques requises.

L'information devant éventuellement être consignée par écrit dans le cadre de la demande d'une évaluation des risques comprend ce qui suit:

- Une description du problème de sécurité sanitaire des aliments en rapport avec la RAM (tel que défini dans le profil de risques liés à la RAM);
- Le champ d'application et le but de l'évaluation des risques;
- Les questions spécifiques auxquelles doit répondre l'évaluation de risques;
- Le type préféré d'évaluation de risques à mener (c'est-à-dire quantitative ou qualitative)
- Les compétences et les ressources requises pour réaliser l'évaluation de risques; et
- Un calendrier des grandes étapes et de l'achèvement de l'évaluation de risques et son examen.

7. ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les lignes directrices sur l'évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire décrits dans la présente section fournissent une approche scientifique transparente visant à déterminer et évaluer une série d'événements ayant une incidence sur la fréquence et la quantité de micro-organismes liés à la RAM auxquels sont exposés les humains par l'alimentation, et à décrire l'ampleur et la gravité des effets néfastes pour la santé imputables à cette exposition. Une évaluation des risques liés à la RAM traitant du risque spécifique pour une population définie examinera la charge et la probabilité de contamination de tous les aliments (d'origine locale et importés) par les micro-organismes RAM et/ou les déterminants de la résistance aux antimicrobiens et, dans la mesure du possible, les facteurs pertinents susceptibles d'influencer leur taux de prévalence dans les aliments.

7.1 SOURCES D'INFORMATION

Étant donné que de multiples sources de données sont probablement nécessaires pour une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire et que ces données peuvent être limitées, leurs forces, restrictions, anomalies et lacunes devraient être décrites de manière explicite.

Sources possibles de renseignements:

- Les programmes de surveillance (voir section 9);
- Les enquêtes épidémiologiques sur les flambées épidémiques et les cas sporadiques associés aux micro-organismes RAM;

- Les études cliniques comprenant des exposés de cas sur l'incidence pertinente des maladies infectieuses d'origine alimentaire, la transmission primaire et secondaire et la thérapie antimicrobienne, et les incidences de la résistance sur la fréquence et la gravité des maladies;
- Les lignes directrices nationales/régionales de traitement pour les micro-organismes d'origine alimentaire, y compris les informations sur l'importance médicale et les incidences possibles d'une résistance accrue dans les micro-organismes cibles ou autres micro-organismes pour les traitements de substitution;
- Les études sur l'interaction entre les micro-organismes et leur environnement tout au long de la filière alimentaire, de la production à la consommation (par exemple déchets, eau, matières fécales et eaux usées);
- Les enquêtes sur les caractéristiques des micro-organismes RAM et des déterminants de la RAM (études *in vitro* et *in vivo*);
- La recherche sur les propriétés des agents antimicrobiens, y compris leur résistance au potentiel de sélection (*in vitro* et *in vivo*), et le transfert d'éléments génétiques et la dissémination de micro-organismes RAM dans l'environnement;
- Les études sur les liens entre la résistance, la virulence, et/ou l'aptitude du micro-organisme (par exemple sa capacité de survie ou d'adaptation);
- Les études sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique en rapport avec la sélection de la RAM dans différents contextes;
- Les essais en laboratoire ou sur le terrain pratiqués sur des animaux ou des plantes de culture portant sur le lien entre l'utilisation d'agents antimicrobiens et la résistance (en particulier les données régionales);
- Les avis d'experts scientifiques;
- Évaluations existantes sur les risques microbiologiques et les risques liés à la RAM.

7.2 PROCESSUS D'ÉVALUATION DES RISQUES DE LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Au début des travaux, l'évaluateur des risques doit prendre en compte le profil de risque, l'information consignée par écrit dans le cadre de la demande d'évaluation des risques et la politique d'évaluation des risques. De plus, l'évaluation des risques peut nécessiter une phase d'enquête préliminaire, utile pour déterminer et planifier le travail à effectuer dans le cadre de l'évaluation des risques liés à la RAM.

L'évaluation des risques de la RAM d'origine alimentaire comprend l'identification des dangers, l'évaluation de l'exposition, la caractérisation des dangers, et la caractérisation des risques. L'Annexe 2 fournit de plus amples indications sur les éléments à prendre en compte pour chaque composant. L'évaluation de l'exposition et la caractérisation des dangers peuvent être réalisées en parallèle (Figure 1).



Les principes généraux de l'analyse des risques liés à la RAM d'origine alimentaire s'appliquent à la fois à l'évaluation qualitative des risques et à leur évaluation quantitative. Bien que les différences de conception puissent mener à différents résultats, les deux approches sont complémentaires. Le choix d'une approche qualitative ou quantitative devrait être fait en fonction de l'objet ou du type de questions posées et des données disponibles pour une évaluation spécifique des risques de la RAM. Conformément aux *Principes de travail pour l'analyse des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments destinés à être appliqués par les gouvernements* (CAC/GL 62-2007). Les données quantitatives devraient être utilisées autant que possible sans écarter l'utilité de l'information qualitative disponible.

7.3 IDENTIFICATION DES DANGERS

L'identification des dangers a pour objet de décrire un danger lié à la RAM d'origine alimentaire donné (Annexe 2). Les évaluateurs de risques devraient examiner la littérature disponible et les informations provenant de programmes de suivi afin d'identifier des souches ou des génotypes spécifiques de micro-organismes d'origine alimentaire qui peuvent présenter des risques du fait d'une combinaison particulière entre un produit alimentaire, un micro-organisme RAM et/ou un déterminant de la RAM et un agent antimicrobien pour laquelle une résistance est exprimée. De plus, la biologie des micro-organismes RAM et/ou des déterminants de la RAM dans différents environnements ou secteurs spécifiques (par exemple les interactions dans les aliments pour animaux ou le milieu de l'aquaculture, ainsi que dans les matrices alimentaires) et les renseignements sur les souches vulnérables des mêmes organismes ou les micro-organismes RAM apparentés et/ou déterminants de la RAM seront utiles. Le cas échéant, on peut demander des avis scientifiques des experts pertinents sur l'identification du danger.

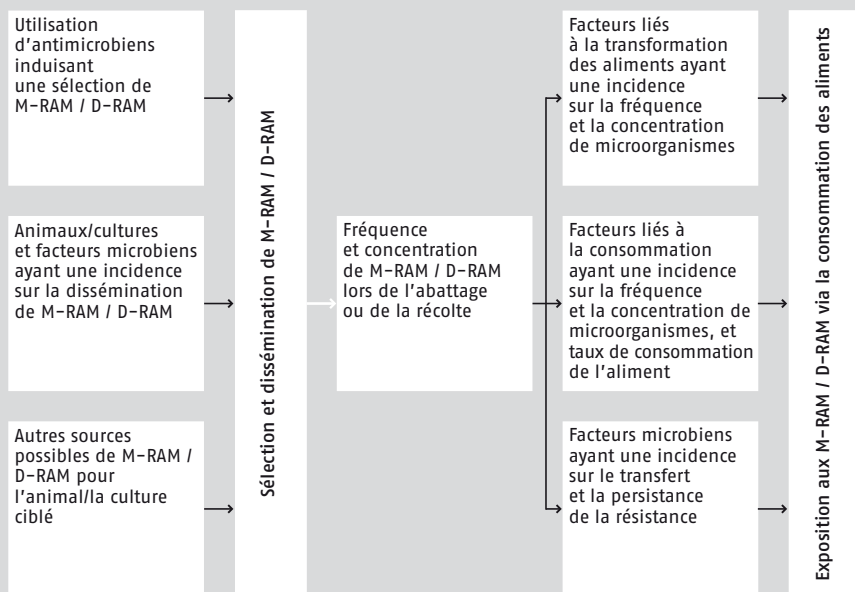
7.4 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Les agents antimicrobiens sont utilisés dans différents secteurs agricoles et à diverses étapes de la production, notamment les aliments pour animaux, les animaux destinés à la production alimentaire, la production végétale et/ou lors de la transformation des aliments. À la suite d'utilisation d'antimicrobiens, une sélection de micro-organismes RAM et de déterminants de la RAM peut survenir, qui pourraient ensuite être disséminés entre les secteurs, par exemple entre les aliments pour animaux et les animaux producteurs d'aliments ou par l'épandage de déjections d'animaux producteurs d'aliments sur les cultures, etc. D'autres facteurs de risque/de prévention peuvent avoir une incidence soit sur la sélection, soit sur la dissémination de la résistance.

Les activités essentielles de cette évaluation de l'exposition devraient donc notamment comprendre: a) une représentation claire ou un dessin de la voie d'exposition; b) une description détaillée des données nécessaires sur la voie;



Figure 2a. Éléments à prendre en compte pour l'évaluation de l'exposition dans les évaluations des risques liés à la RAM d'origine alimentaire – la voie d'exposition



L'objectif est d'arriver à une estimation de l'ampleur de l'exposition aux RAM-M/RAM-D. Examiner toutes les voies et les facteurs de risque pertinents nécessaires pour aborder le problème de la gestion du risque.

M-RAM = micro-organisme résistant aux antimicrobiens;
D-RAM = déterminant de résistance aux antimicrobiens.



et c) un résumé des données. On trouvera dans la Figure 2a des exemples des éléments à prendre en compte dans une évaluation de l'exposition¹².

La section 2.1 de l'Annexe 2 comprend les facteurs suggérés relatifs à la période avant-récolte pour l'estimation de la probabilité de la sélection et de la dissémination de la résistance dans les populations animales ou végétales. Le résultat possible d'une évaluation d'exposition avant-récolte peut être l'estimation ou la probabilité de l'influence de l'utilisation d'agents antimicrobiens sur la prévalence de micro-organismes RAM et/ou de déterminants de la RAM dans un animal ou une culture spécifique. La section 2.2 de l'Annexe 2 reprend des facteurs possibles après-récolte associés à l'exposition d'humains à des aliments contenant des micro-organismes RAM et/ou des déterminants de la RAM. Le résultat possible d'une évaluation de l'élément d'exposition après-récolte peut être une estimation de la probabilité et du niveau de contamination du produit alimentaire par des micro-organismes résistants au moment de la consommation.

Lorsque le danger concerné est uniquement constitué des déterminants de la RAM, y compris celui de micro-organismes commensaux, une évaluation de l'exposition devrait étudier si ces déterminants de la RAM peuvent se transférer à des pathogènes humains qui deviennent ensuite résistants. L'évaluation de l'exposition par l'intermédiaire des aliments pour animaux devrait également tenir compte de la sélection de résistance dans les micro-organismes présents dans les aliments pour animaux, due à l'exposition aux agents antimicrobiens se trouvant dans ces aliments et leur transmission aux animaux producteurs d'aliments, y compris les espèces aquacoles (voir le *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* – CAC/RCP 54-2004). Il peut être nécessaire d'examiner des réservoirs environnementaux particuliers de déterminants de la RAM pendant l'évaluation des risques de RAM d'origine alimentaire.

7.5 CARACTÉRISATION DES DANGERS

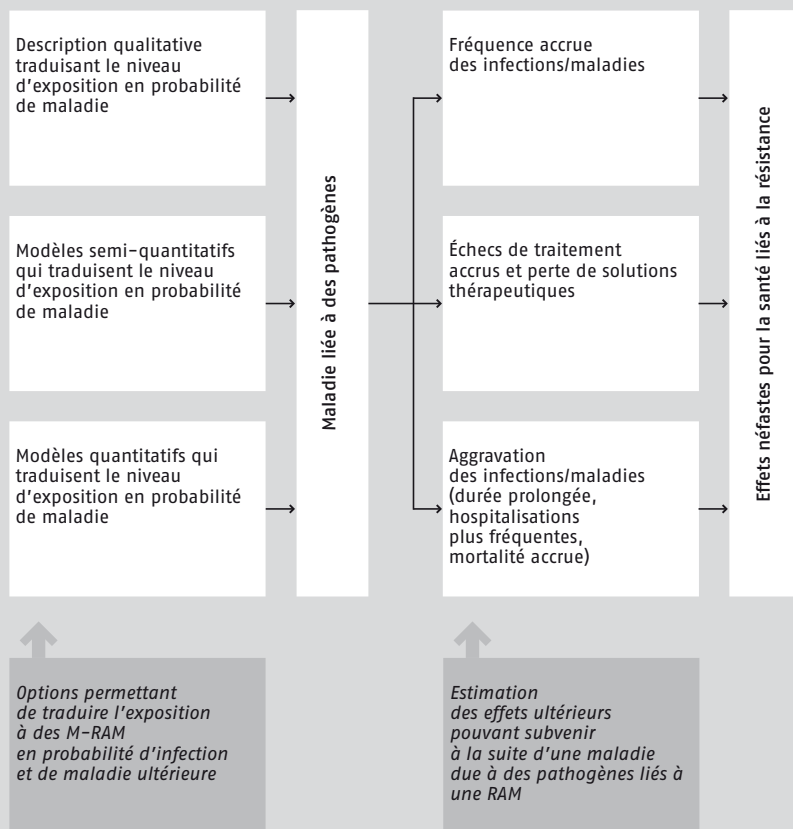
L'étape de caractérisation des dangers examine les caractéristiques du danger, de la matrice des aliments et de l'hôte afin de déterminer la probabilité de maladie chez l'humain lorsqu'il y a exposition au danger. La caractérisation des dangers liés à la RAM d'origine alimentaire prend aussi en compte les caractéristiques de la résistance acquise afin d'évaluer les conséquences supplémentaires qui peuvent se produire lorsque des humains sont exposés à des pathogènes résistants, comme par exemple la fréquence et la gravité accrues de la maladie. Les facteurs susceptibles d'avoir une incidence sur la caractérisation des dangers figurent dans la section 3 de l'Annexe 2.

Le résultat de la caractérisation du danger, y compris, lorsqu'elle est disponible, la relation dose-réponse, permettent de déduire plus facilement l'éventail

¹² L'évaluation de l'exposition englobe les appréciations de la propagation et de l'exposition selon le programme d'évaluation du risque de l'OIE (OIE. Code sanitaire pour les animaux terrestres (Évaluation du risque de RAM découlant de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux)).



Figure 2b. Éléments à prendre en compte pour la caractérisation des dangers dans une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire



L'objectif est d'arriver à une estimation des effets néfastes pour la santé liés à la résistance subordonnée à une maladie et une infection dues à un M-RAM.



d'effets néfastes ou de résultats découlant de différents niveaux d'exposition. L'approche retenue pour procéder à la caractérisation des dangers sera guidée par la ou les questions relatives au risque et les besoins du gestionnaire du risque. La Figure 2b fournit des exemples de diverses possibilités (par exemple descriptions qualitatives, modèles semi-quantitatifs et quantitatifs) qui pourraient être utilisés pour établir un lien entre l'exposition aux micro-organismes RAM et l'infection puis la maladie et décrit les ultérieurs effets négatifs sur la santé provoqués par un pathogène RAM.

La détermination du nombre de cas d'une maladie d'origine alimentaire particulière en fonction de l'exposition est analogue à l'évaluation du risque microbiologique hors RAM, si ce n'est que le potentiel de virulence accrue de micro-organismes résistants et les effets de sélection parmi les patients traités avec les agents antimicrobiens en cause devraient être pris en compte dans l'évaluation. Le résultat d'une évaluation des risques liés à la RAM, tout comme les évaluations du risque microbiologique, viseront les maladies, sauf dans le cas où l'on se concentre spécifiquement sur la maladie attribuée aux micro-organismes résistants. Le résultat d'une évaluation examine aussi le risque subséquent d'échec thérapeutique ou d'autres complications à la suite d'une infection provoquée par des micro-organismes qui ont acquis une résistance. Il conviendrait également de noter que la caractérisation des dangers de micro-organismes RAM et de déterminants de la RAM, peuvent, s'il y a lieu, être informés par la caractérisation des dangers de micro-organismes non liés à la RAM. Ainsi, en les comparant à ceux d'une évaluation des risques non liés à la RAM, ces résultats peuvent être une série de conséquences supplémentaires pouvant se produire suite à l'apparition initiale de l'infection. À l'étape de caractérisation du danger, on évalue le risque d'infection et, en fonction de celui-ci, la probabilité de maladie. Les autres conséquences qui se manifestent lorsque l'infection provient d'un micro-organisme résistant sont des probabilités conditionnelles supplémentaires, parce que la maladie découle d'une infection.

7.6 CARACTÉRISATION DES RISQUES

La caractérisation des risques tient compte des principales conclusions de l'identification des dangers, de l'évaluation de l'exposition et de la caractérisation du danger pour l'estimation du risque. La forme que prend la caractérisation des risques et les résultats qu'elle produit varieront d'une évaluation à l'autre en fonction de la demande de gestion du risque. La présente section fournit des orientations sur les types génériques de résultats qui peuvent renseigner lors de la caractérisation des risques, mais les conclusions spécifiques, peuvent devoir être établies au début du processus d'évaluation en fonction de la question ou des questions à résoudre en rapport avec le risque et les besoins des gestionnaires des risques. Les éléments qu'il est suggéré de prendre en compte pour la caractérisation des risques sont présentés à la Section 4 de l'Annexe 2.

D'autres résultats de la caractérisation des risques, qui auraient été définis dans l'objectif d'une évaluation de risques liés à la RAM, peuvent comprendre l'évaluation scientifique des OGR dans le contexte de l'évaluation des risques.¹³

Les effets néfastes pour la santé humaine visés par une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire englobent la gravité et la probabilité des infections humaines associées aux micro-organismes résistants. L'estimation du risque peut être exprimée par de multiples mesures du risque, par exemple en termes de risques individuels, de risque pour la population (y compris des sous-groupes pertinents), du risque par repas ou du risque annuel en fonction de la consommation. Les effets sur la santé peuvent être convertis en mesures de l'incidence de la maladie. La sélection des mesures du risque final devrait généralement être définie dans le cadre de l'objectif de l'évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire, au moment de la demande d'une évaluation des risques liés à la RAM, afin de déterminer l'évaluation de l'exposition et les résultats de la caractérisation des dangers appropriés pour la caractérisation des risques.

Selon l'objectif et le détail de l'évaluation des risques nécessaires pour une caractérisation des risques adéquate, il convient également de tenir compte, en association avec la caractérisation du risque, des autres éléments suivants:

- Les segments sensibles de la population (c'est-à-dire les populations humaines ayant une vulnérabilité particulière), et si les risques, les expositions et les effets sur la santé possibles sont caractérisés d'une manière adéquate;
- Des hypothèses scientifiques clés qui sont utilisées (énoncées dans un langage clair et compréhensible) et de leur impact sur la validité de l'évaluation;
- Une description explicite de la variabilité et de l'incertitude. Le degré de confiance dans l'estimation finale du risque dépendra de la variabilité, de l'incertitude et des hypothèses déterminées dans toutes les étapes précédentes¹⁴. Les évaluateurs de risques doivent être certains que les gestionnaires de risques comprennent les effets de ces éléments sur la caractérisation des risques;
- L'analyse de sensibilité et d'incertitude. L'analyse d'incertitude quantitative est privilégiée; toutefois, des résultats peuvent être obtenus grâce à des avis de techniciens et/ou d'experts. Dans le contexte de l'assurance de la qualité, l'analyse d'incertitude est un outil utile pour caractériser la précision des prédictions d'un modèle. En combinaison avec l'analyse

¹³ FAO/OMS, 2006. L'utilisation de résultats de l'évaluation de risques pour élaborer des stratégies pratiques de gestion des risques: mesures pour améliorer la sécurité sanitaire des aliments. Rapport, Kiel (Allemagne), 3-7 avril 2006. <ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/kiel.pdf>

¹⁴ FAO/OMS. 1999. *Principes et directives régissant la conduite de l'évaluation des risques microbiologiques* (CAC/GL 30-1999).



de sensibilité, on peut aussi utiliser l'analyse d'incertitude pour évaluer l'importance de l'incertitude des données apportées au modèle en termes de leur contribution relative à l'incertitude énoncée dans les résultats des modèles;

- Les forces et les faiblesses ou limites de l'évaluation des risques – Quelles parties sont plus ou moins robustes. Particulièrement dans le cas d'un problème complexe tel que le risque posé par les micro-organismes liés à la RAM, l'examen de la robustesse des données utilisées, c'est-à-dire le poids de la preuve, augmentera la crédibilité de l'évaluation. Il faudrait indiquer clairement les faiblesses liées au nombre limité d'espèces microbiennes examinées ou pour lesquelles des données sur la résistance sont disponibles;
- Les autres solutions à envisager, c'est-à-dire dans quelle mesure il y a d'autres solutions, ou d'autres opinions réalistes? Est-ce que l'évaluation des risques liés à la RAM aborde adéquatement les questions formulées au début du travail? Est-ce que les évaluateurs croient pouvoir se fier aux conclusions lorsqu'ils prennent des décisions?
- Les principales conclusions, ainsi que les lacunes importantes dans les données et les besoins de recherche.

L'Annexe 3 fournit des exemples de résultats obtenus par une évaluation qualitative des risques liés à la RAM d'origine alimentaire. Son objectif n'est pas de laisser entendre que l'évaluation qualitative des risques liés à la RAM est l'approche privilégiée. Elle illustre plutôt les diverses façons dont les résultats qualitatifs peuvent être présentés. Les évaluations quantitatives des risques peuvent être de deux types, déterministe ou probabiliste, et produiront différentes formes de résultats¹³.

L'évaluation des risques liés à la RAM peut également permettre de déterminer des domaines où des recherches sont nécessaires pour combler les lacunes dans les connaissances scientifiques sur un risque ou des risques particuliers, associés à une combinaison donnée de la ou des denrées alimentaires, du ou des micro-organismes RAM et/ou déterminant(s) de la RAM, et du ou des agents antimicrobiens pour laquelle une résistance est observée. Les conclusions de l'évaluation des risques, y compris une estimation des risques s'il y a lieu, devront être présentées sous une forme facile à comprendre et utilisable par les gestionnaires de risques, et mises à la disposition d'autres évaluateurs des risques et parties intéressées aux fins d'analyse.

8. GESTION DES RISQUES DE RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

L'objectif de la présente section des lignes directrices est de fournir aux gestionnaires des risques des avis sur les approches de gestion des risques liés à la présence de micro-organismes RAM et/ou de déterminants de la RAM dans les aliments liés à l'utilisation non humaine d'antimicrobiens.

Les gestionnaires des risques devraient envisager à la fois des mesures non réglementaires et réglementaires. Les décisions en matière de gestion des risques doivent être à la mesure du degré de risque, qu'une intervention repose sur une seule ou plusieurs options de gestion du risque.

Une fois prise la décision de prendre des mesures, les options de gestion du risque devraient être identifiées, évaluées, sélectionnées, mises en œuvre, suivies et examinées, avec les modifications nécessaires.

Il va de soi, dans l'approche recommandée de la gestion du risque de RAM, que les bonnes pratiques agricoles (BPA), les bonnes pratiques vétérinaires (BPV) et les bonnes pratiques d'hygiène (BPH) devraient être en place tout au long de la chaîne production-consommation et que les Codes d'usages pertinents du Codex sont appliqués dans toute la mesure possible:

- *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* (CAC/RCP 61-2005);
- *Directives pour la conception et la mise en œuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments* (CAC/GL 71-2009);
- *Principes et directives pour la gestion des risques microbiologiques (GRM)* (CAC/GL 63-2007);
- *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* (CAC/RCP 54-2004);
- *Principes généraux d'hygiène alimentaire* (CAC/RCP 1-1969).
- *Code d'usages en matière d'hygiène pour la viande* (CAC/RCP 58-2005).
- *Code d'usages en matière d'hygiène pour le lait et les produits laitiers* (CAC/RCP 57-2004);
- *Code d'usages en matière d'hygiène pour les œufs et les produits à base d'œuf* (CAC/RCP 15-1976);
- *Code d'usages en matière d'hygiène pour les fruits et légumes frais* (CAC/RCP 53-2003);
- *Principes et directives pour l'établissement et l'application de critères microbiologiques relatifs aux aliments* (CAC/GL 21-1997).

Par ailleurs, il conviendrait également de consulter certaines sections pertinentes du Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE⁶ de l'Utilisation responsable des antibiotiques dans l'aquaculture¹⁵ et des Principes généraux de l'OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens dans les animaux destinés à l'alimentation¹⁶.

¹⁵ FAO, 2005. Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture [l'utilisation responsable des antibiotiques dans l'aquaculture]. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0282e/a0282e00.pdf>

¹⁶ OMS, 2000. WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_cds_csr_aph_2000.4.pdf



8.1 ANALYSE DES RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Le gestionnaire doit analyser les points forts et les points faibles des résultats d'une évaluation des risques liés à la RAM d'origine alimentaire. Il appartient au gestionnaire des risques, et non aux évaluateurs des risques, de trouver une solution aux problèmes posés par les incertitudes et les hypothèses décrites dans l'évaluation des risques.

8.2 IDENTIFICATION DES OPTIONS DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les gestionnaires des risques, au moment où ils identifient les OGR pour maîtriser un problème de sécurité sanitaire des aliments dû à la RAM, devraient envisager toute une série de points le long du continuum production-consommation d'aliments, aussi bien avant qu'après récolte, auxquels des mesures de contrôle peuvent être appliquées, et les parties intéressées auxquelles il incombe d'appliquer ces mesures. En général, il est très utile d'identifier initialement une série aussi complète que possible d'options, puis de choisir les interventions les plus prometteuses et applicables en vue d'une évaluation plus détaillée.

Pour identifier les OGR visant à maîtriser un problème de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM, les gestionnaires des risques devraient veiller à ce que les codes d'usages du Codex, de l'OIE et les documents de l'OMS énumérés plus haut soient dûment pris en compte (section 8), car ils peuvent contenir des sources d'OGR qui peuvent être adaptées à un problème particulier de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM. Dans certains cas, les OGR qui y figurent peuvent ne relever que de certains produits ou circonstances dans la filière allant de la production à la consommation d'aliments. Leur applicabilité aux risques de RAM d'origine alimentaire devrait être prise en compte par les gestionnaires de risques car ils peuvent identifier les points auxquels les dangers microbiologiques d'origine alimentaire peuvent être maîtrisés, notamment ceux qui sont susceptibles de contribuer à la sélection et à la dissémination de micro-organismes RAM et de déterminants de la RAM.

Les évaluateurs de risques, chercheurs, analystes des politiques alimentaires et autres parties intéressées jouent des rôles importants dans l'identification des OGR sur la base de leurs compétences spécialisées et de leurs connaissances. Des OGR spécifiques peuvent également être identifiées ou élaborées lors de l'établissement d'un profil de risques et/ou d'une évaluation des risques.

La possibilité d'associer plusieurs OGR ou de les incorporer dans une approche complète de la sécurité sanitaire des aliments sur la base d'un système générique tel que HACCP,¹⁷ devrait être prise en compte.

On trouvera au Tableau 1 des exemples d'OGR pour la maîtrise des risques de RAM d'origine alimentaire, comprenant un certain nombre, mais non pas la

¹⁷ Analyse des risques – points critiques pour leur maîtrise (HACCP) – *Système d'identification, d'évaluation et de maîtrise des dangers qui sont importants pour la sécurité sanitaire des aliments.*

Tableau 1. Exemples d'options de gestion de risques liés à la RAM d'origine alimentaire**OPTIONS AVANT-RECOLTE**

Production d'aliments pour animaux	<p>Mise en œuvre de programmes couvrant les aliments pour animaux et leurs ingrédients, visant à réduire le plus possible la présence de micro-organismes RAM et/ou de déterminants de la RAM, ainsi que la transmission de ceux-ci par les aliments pour animaux.</p> <p>Interdire ou restreindre l'ajout aux aliments pour animaux d'ingrédients contenant des micro-organismes RAM et/ou des déterminants de la RAM identifiés comme entrant en ligne de compte dans un problème de sécurité sanitaire des aliments donné.</p>
Production d'animaux destinés à l'alimentation	<p>Exemples de contrôles réglementaires des conditions d'utilisation des additifs et agents antimicrobiens vétérinaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limite de la possibilité de distribution; • Limitation de l'utilisation sans étiquette; • Importance de la limitation de l'utilisation; • Importante restriction relative à l'étiquetage; • Retrait d'autorisation de commercialisation. <p>Exemples de contrôles non réglementaires des conditions d'utilisation des additifs et agents antimicrobiens vétérinaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Élaboration et mise en œuvre de lignes directrices nationales et régionales de traitement¹⁸ visant un problème particulier de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM. • Rédaction et mise à jour régulière par des organismes professionnels ou des entités reconnues internationalement, comme par exemple l'OIE, de lignes directrices¹⁹ sur l'utilisation responsable des antimicrobiens. • Promotion et amélioration de la disponibilité, de la rapidité et de la précision des tests de diagnostic microbiologique. • Diffusion et utilisation de normes internationales relatives: <ul style="list-style-type: none"> – aux cultures bactériennes et aux essais de sensibilité aux antimicrobiens²⁰ et – aux critères d'interprétation. • Mise en œuvre de programmes de biosécurité, de santé et de contrôle d'infections des animaux pour réduire au minimum la présence et la transmission de micro-organismes RAM d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la RAM d'origine alimentaire entre animaux, des animaux aux humains et entre troupeaux/élevages.
Production végétale destinée à l'alimentation	<p>Contrôles réglementaires sur les conditions de l'utilisation des agents antimicrobiens sur les cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation et autorisation préalables à la commercialisation; • Limite sur la possibilité de distribution; • Réglementation de l'absence de mention sur l'étiquette;

¹⁸ Directives nationales/régionales pour le traitement (contrôle non réglementaire) – Directive spécifiquement consacrée à un animal ou à une espèce cultivée, élaborée pour une maladie ou une infection déterminée et qui pourrait être mise en œuvre à titre volontaire avant les contrôles réglementaires tels que le retrait d'un médicament antimicrobien ou des restrictions importantes figurant sur l'étiquette.

¹⁹ Directives relatives à une utilisation responsable – utilisation judicieuse, utilisation responsable et lignes directrices pour une utilisation prudente: toutes ces expressions renvoient à des documents qui contiennent de grands principes relatifs à l'administration d'antimicrobiens, certaines peuvent être exclusivement consacrées à une espèce. Aux fins du présent document, ces lignes directrices seront globalement qualifiées de lignes directrices pour une utilisation responsable. On trouvera des indications sur l'utilisation responsable, par exemple dans le *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* (CAC/RCP 61-2005) et *Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE* (section Santé publique vétérinaire), http://www.oie.int/fr/normes/mcode/fr_sommaire.htm

²⁰ Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE, (Méthodologies de laboratoire des tests de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens).

Tableau 1. Exemples d'options de gestion de risques liés à la RAM d'origine alimentaire (*fin*)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Importance de la limitation de l'utilisation; ▪ Limitation de l'utilisation à des circonstances où il est avéré que les cultures courent le risque de développer une maladie; ▪ Retrait d'autorisation de commercialisation. <p>Évaluer la sécurité sanitaire des micro-organismes viables utilisés dans la production végétale destinée à l'alimentation et à l'alimentation des animaux d'élevage du point de vue de leur aptitude à introduire et disséminer la RAM.</p> <p>Exemples de contrôle non réglementaire de l'utilisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en œuvre de stratégies alternatives pour des maladies spécifiques: <ul style="list-style-type: none"> – Remplacement de l'utilisation d'agents antimicrobiens par des traitements non antimicrobiens (chimiques et non chimiques) et, en cas d'impossibilité, utilisation d'agents antimicrobiens en association avec des traitements alternatifs²¹; – Ne traiter que des stades de développement spécifiques où le traitement est susceptible d'être le plus efficace, plutôt que de traiter à tous les stades du développement. ▪ Élaboration et mise en œuvre de lignes directrices nationales ou régionales sur le traitement, visant un problème spécifique de sécurité sanitaire des aliments lié à la RAM. ▪ Promotion de l'utilisation des tests de diagnostic microbiologique et amélioration de leur disponibilité, rapidité et exactitude. ▪ Définition, diffusion et utilisation de normes internationales relatives: <ul style="list-style-type: none"> – aux cultures bactériennes et aux essais de sensibilité aux antibactériens; – aux critères d'interprétation. ▪ Mise en œuvre de programmes de contrôle de la sécurité biologique et de lutte contre les infections pour prévenir la présence et la transmission de micro-organismes RAM d'origine alimentaire et de déterminants de la RAM d'origine alimentaire entre cultures et entre les cultures et les humains.
<p>Gestion des déchets</p>	<p>Mise en œuvre de mesures de maîtrise visant à limiter la propagation de micro-organismes et/ou de déterminants de la RAM par d'autres sources de contamination, en assurant une utilisation appropriée des déchets humains et animaux (biosolides, eaux usées, fumier et autres engrais à base de déchets) dans les champs destinés aux cultures vivrières et fourragères.</p> <p>Conception de procédures de lutte contre les micro-organismes RAM et/ou les agents antimicrobiens pouvant aboutir à leur apparition dans les biosolides, les eaux usées, le fumier, et autres engrais à base de déchets, identifiés comme favorisant la survenue d'un problème spécifique de sécurité sanitaire des aliments.</p>
<p>OPTIONS APRÈS-RÉCOLTE</p>	
	<p>Empêcher que des aliments contenant des micro-organismes RAM n'arrivent jusqu'aux consommateurs lorsqu'ils sont identifiés comme constituant un risque de santé publique nécessitant une action urgente. S'ils sont déjà mis sur le marché, il peut être approprié de retirer de tels aliments du marché pour retraitement ou destruction.</p> <p>Élaborer et surveiller le respect de critères microbiologiques, qui définissent l'acceptabilité d'un produit ou d'un lot d'aliments selon les Principes régissant l'établissement et l'application de critères microbiologiques pour les aliments (CAC/GL 21-1997) et réglementer les mesures à prendre en cas de non application au niveau:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ du tri; ▪ du retraitement; ▪ du rejet; ▪ d'un complément d'enquête.

²¹ Bien que l'emploi de traitements de remplacement et de traitements ciblant des étapes spécifiques du développement puisse être considéré comme une option non réglementaire, les produits de traitement (chimique et non chimique) doivent généralement être approuvés par les autorités réglementaires.



totalité des codes d'usages Codex existants et des OGR propres à la RAM d'origine alimentaire. Le tableau est divisé en OGR avant-récolte, comprenant des mesures de nature à réduire le risque lié à la sélection et à la diffusion de micro-organismes RAM et/ou de déterminants de la RAM d'origine alimentaire, et les OGR après-récolte, qui comprennent des mesures visant à limiter le plus possible la contamination des aliments par des micro-organismes RAM et/ou des déterminants de la RAM.

8.3 ÉVALUATION DES OPTIONS DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Après l'identification d'une série d'OGR, l'étape suivante consiste à évaluer une ou plusieurs options par rapport à leur potentiel de réduire des risques et donc d'atteindre un niveau approprié de protection (NAP)²² ou un objectif de santé publique. Pour la RAM, le NAP pourrait être, par exemple, un objectif spécifique concernant l'incidence de maladies infectieuses d'origine alimentaire résistantes. Diverses approches permettant d'établir des NAP ou des objectifs de santé publique figurent dans l'étude FAO: Alimentation et nutrition n°87: *Analyse des risques relatifs à la sécurité sanitaire des aliments: guide à l'usage des autorités nationales responsables de la sécurité sanitaire des aliments*⁵. Le processus d'évaluation des options peut varier selon les OGR et l'impact de celles-ci sur les différents points de contrôle de la filière alimentaire, de la production à la consommation. La possibilité de ne pas prendre de mesures devrait également être évaluée.

Dans une situation idéale, les informations suivantes devraient être disponibles pour évaluer les OGR individuelles envisageables, ou une combinaison de celles-ci. Les gestionnaires de risques peuvent demander aux évaluateurs de risques d'élaborer ces informations dans le cadre de l'évaluation des risques:

- Des estimations de risques qui découleraient de l'application de différentes mesures de gestion des risques (seules ou combinées), exprimées de manière qualitative ou quantitative.
- Des informations techniques sur la faisabilité et l'aspect pratique de la mise en œuvre des différentes options.
- Des outils et des ressources pour vérifier l'application correcte des OGR.

Tout impact positif ou négatif d'OGR sur la santé publique devrait être pris en compte au moment d'évaluer des OGR. Les gestionnaires de risques doivent également examiner s'il existe des options de substitution, par exemple d'autres agents antimicrobiens, des traitements sans antimicrobiens, ou des modifications des pratiques de l'élevage d'animaux ou de la production alimentaire. Les OGR qui décrivent des solutions autres que l'utilisation d'agents antimicrobiens devraient toujours être examinées.

²² Niveau approprié de protection sanitaire (NAP) – «le niveau de protection jugé approprié par le Membre établissant une mesure sanitaire ou phytosanitaire pour protéger la santé humaine, animale ou végétale ou la santé sur son territoire» (Accord de l'OMC sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (Accord SPS)).



Il conviendrait de tenir compte de l'impact que la résistance croisée ou la co-résistance peuvent avoir sur les résultats atteints avec les différentes OGR. L'utilisation d'un agent antimicrobien différent peut par exemple sélectionner une co-résistance à un agent antimicrobien d'importance critique pour la santé humaine.

Les approches et les systèmes relatifs à la sécurité sanitaire des aliments, telles que les HACCP, comprennent le concept d'objectifs reposant sur les risques à des fins de maîtrise des dangers à des étapes spécifiques de la filière de production alimentaire. La faculté d'élaboration de mesures quantitatives spécifiques de la sécurité sanitaire des aliments, telles que les objectifs de sécurité sanitaire des aliments (OSSA), les objectifs de performance (OP) et les critères de performance (CP) facilitera l'évaluation des OGR.

Les OGR pour la RAM devraient être évaluées en fonction de leur impact sur la combinaison spécifique produit alimentaire – micro-organisme RAM et/ou déterminants de la RAM – agents antimicrobiens pour lequel la résistance est exprimée à un point de contrôle donné de l'ensemble de la filière – de la production à la consommation. En fonction de la nature du danger particulier, l'OGR peut être plus ou moins efficace pour atteindre un OP ou OSSA donné. La contribution relative des OGR pour atteindre un OSSA donné fournira des critères aux gestionnaires de risques au moment de choisir leurs OGR.

8.4 CHOIX DES OPTIONS DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les informations réunies pendant l'évaluation des OGR (par rapport à la combinaison spécifique produit alimentaire – micro-organisme RAM et/ou déterminants de la RAM – agents antimicrobiens pour lequel la résistance est exprimée) peuvent servir à déterminer l'approche la plus efficace pour atteindre l'objectif désiré. or ALOP.

Assurer le respect, dans la mesure du possible, de bonnes pratiques d'hygiène et des HACCP, est un très bon moyen de diminuer l'exposition humaine à des micro-organismes résistants aux antimicrobiens sur l'ensemble de la filière alimentaire, de la production à la consommation (*Principes généraux d'hygiène alimentaire* – CAC/RCP 1-1969). Outre les bonnes pratiques d'hygiène que l'on peut mettre en place, certaines OGR peuvent traiter des problèmes de RAM.

8.5 MISE EN ŒUVRE DE LA DÉCISION OU DES DÉCISIONS EN MATIÈRE DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les gestionnaires de risques devraient élaborer un plan décrivant les modalités de la mise en œuvre des décisions, les entités qui en seraient chargées et les échéances prévues. Les autorités nationales/régionales devraient s'assurer de l'existence d'un cadre réglementaire et des infrastructures appropriés.

Afin d'appliquer correctement les mesures de contrôle, les intervenants de la filière de production alimentaire mettent généralement en œuvre des systèmes complets de contrôle des aliments fondés sur des approches globales,

telles que les bonnes pratiques agricoles (BPA), les bonnes pratiques vétérinaires (BPV), les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les bonnes pratiques d'hygiène (BPH) et les systèmes HACCP. Ces approches devraient être élargies afin d'intégrer des mesures de gestion des risques spécifiques à la RAM d'origine alimentaire.

8.6 SUIVI ET EXAMEN DES MESURES DE GESTION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les gestionnaires de risques devraient définir un processus de suivi et d'examen visant à déterminer si les mesures de gestion des risques ont été correctement mises en œuvre et si elles ont eu le résultat attendu. Ce processus devrait également inclure le suivi et l'examen des décisions provisoires. L'efficacité des mesures de gestion des risques devrait être mesurée à l'aune d'indicateurs numériques spécifiques de la sécurité sanitaire des aliments, du NAP et/ou des objectifs de santé publique. Les indicateurs possibles pourraient comprendre:

- La prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la résistance antimicrobienne au niveau des exploitations agricoles;
- La prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la résistance antimicrobienne dans les produits alimentaires au niveau de l'abattage ou de la récolte;
- La prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la résistance antimicrobienne dans les produits alimentaires au niveau de la vente au détail;
- La prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la résistance dans des isolats cliniques humains de maladies d'origine alimentaire;
- Le nombre de cas chez l'humain (ou incidence) d'effets néfastes pour la santé, tels que les échecs thérapeutiques, la diminution du nombre d'options thérapeutiques et/ou la gravité des infections (c'est-à-dire durée prolongée de maladie, fréquence accrue d'infections de la circulation sanguine, augmentation du taux d'hospitalisation et de la mortalité) imputables à des déterminants de la RAM et/ou des micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire;
- Les tendances de l'utilisation non humaine des agents antimicrobiens, y compris des agents antimicrobiens d'importance fondamentale.

Des programmes nationaux de surveillance de la présence de micro-organismes liés à la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation d'agents antimicrobiens peuvent permettre d'établir un point de référence pour mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques.

Les critères de suivi et de contrôle liés aux décisions en matière de gestion des risques spécialement mises en œuvre devraient être mesurés afin d'évaluer leur efficacité et la nécessité éventuelle de les ajuster. Des critères de suivi et



de contrôle supplémentaires peuvent être utilisés pour identifier de nouvelles informations sur le problème spécifique de sécurité sanitaire des aliments. Les gestionnaires de risques sont chargés de vérifier l'efficacité et la pertinence des mesures de gestion des risques, et de surveiller les éventuelles conséquences imprévues.

9. SURVEILLANCE DE L'UTILISATION D'AGENTS ANTIMICROBIENS ET DES MICRO-ORGANISMES RAM ET DES DÉTERMINANTS DE LA RAM

Les programmes de surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens et de la prévalence de RAM d'origine alimentaire apportent des informations, y compris des données de référence, qui sont utiles à tous les niveaux du processus d'analyse des risques. Ces données peuvent servir à étudier les liens potentiels entre l'utilisation d'agents antimicrobiens et la prévalence de micro-organismes RAM chez l'humain, chez les animaux destinés à la production alimentaire, dans les cultures, la nourriture, les aliments pour animaux et les ingrédients entrant dans leur composition, ainsi que les biosolides, les eaux usées, le fumier et d'autres engrais naturels à base de déchets, en tant qu'éléments pour l'établissement des profils de risques et l'évaluation des risques, afin de mesurer l'effet des interventions et d'évaluer les tendances.

La méthodologie des programmes de surveillance devrait être harmonisée autant que possible au niveau international. Il est essentiel de recourir à des méthodes de test de la sensibilité aux antimicrobiens normalisées et validées et à des critères d'interprétation harmonisés, afin que les données recueillies dans le cadre de ces programmes soient comparables.

La surveillance de l'utilisation d'agents antimicrobiens devrait, dans la mesure du possible, concerner tous les agents antimicrobiens utilisés dans la production d'animaux destinés à la production alimentaire et les cultures. En principe, elle devrait fournir des données par espèce animale ou par culture végétale. Les autorités nationales/régionales peuvent appliquer des directives telles que celles présentées dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE, les Lignes directrices pour le suivi des quantités d'antimicrobiens utilisés dans le secteur de l'élevage et des directives pertinentes de l'OMS.

La surveillance de la RAM liée aux micro-organismes provenant d'animaux destinés à la production d'aliments, de végétaux cultivés et d'aliments devrait de préférence être intégrée aux programmes de suivi de la résistance chez les humains. Il conviendrait également d'envisager de tenir compte, dans ces programmes, des données concernant les aliments pour animaux, les ingrédients entrant dans leur composition et les biosolides, les eaux usées, le fumier et d'autres engrais à base de déchets. Les autorités nationales/régionales peuvent appliquer des directives telles que celles qui figurent dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE «Harmonisation des programmes nationaux de surveillance et de suivi de la RAM» ainsi que les directives pertinentes de l'OMS,

pour décrire des éléments clés de programmes pour le suivi de la prévalence des micro-organismes liés à la RAM d'origine alimentaire chez les animaux.

10. COMMUNICATION SUR LES RISQUES DE RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Afin de mieux cerner le problème de sécurité sanitaire des aliments, le gestionnaire de risques peut devoir travailler à partir d'informations provenant de sources qui ont des connaissances précises sur le problème en question. Il est essentiel que les gestionnaires de risques identifient clairement le problème et en informent les évaluateurs de risques, ainsi que les consommateurs et les secteurs concernés dans le cadre d'un processus ouvert, pour favoriser à la fois une définition précise et une perception parfaitement comprise et commune du problème.

La communication entre les parties intéressées devrait être intégrée, dès que possible, dans toutes les phases d'une analyse des risques (voir la figure 1). Les parties intéressées, y compris les gestionnaires de risque, auront ainsi une meilleure connaissance des risques et des approches de gestion des risques. La communication sur les risques devra aussi être accompagnée de la documentation voulue.

Des mécanismes peuvent être établis pour faire participer régulièrement les parties intéressées à la prise de décisions relatives à la sécurité sanitaire des aliments au niveau national/régional. Dans le cadre d'une analyse de risques liés à la RAM d'origine alimentaire, la communication devrait réunir la filière (producteurs, transformateurs des aliments, industrie pharmaceutique, etc.), les représentants des consommateurs, les pouvoirs publics et d'autres parties prenantes (experts en santé publique, professionnels de la santé, etc.) pour examiner ensemble les problèmes, les priorités et les stratégies.

10.1 LA COMMUNICATION SUR LES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE EN TANT QU'OUTIL DE GESTION DES RISQUES

L'industrie pharmaceutique vétérinaire et les autres secteurs industriels concernés doivent communiquer, sous forme d'étiquettes, de fiches de données ou de brochures, des informations relatives aux agents antimicrobiens de sorte d'assurer une utilisation sûre, efficace et conforme à la réglementation nationale de ces agents.

L'industrie agro-alimentaire a la responsabilité d'élaborer et de mettre en œuvre des systèmes de contrôle de la sécurité sanitaire des aliments pour l'application effective des décisions prises en matière de gestion des risques. Selon la nature de l'option retenue, ceci peut nécessiter des activités de communication sur les risques sous la forme de communication effective tout au long de la filière alimentaire, jusqu'aux consommateurs s'il y a lieu, ainsi que des séances de formation du personnel, de communication d'instructions et de communication interne.

Les documents d'orientation, les programmes de formation, les bulletins techniques et d'autres informations élaborés par l'industrie peuvent être utiles pour réduire la RAM d'origine alimentaire.



Les formations auxquelles participent toutes les organisations professionnelles pertinentes, les autorités réglementaires, les industries pharmaceutiques et autres, les secteurs vétérinaires, les instituts de recherche, les associations professionnelles et d'autres utilisateurs agréés sont importantes en ceci qu'elles garantissent la sécurité des consommateurs et, partant, la protection de la santé publique.

Les programmes d'éducation publique, l'étiquetage approprié et les messages d'intérêt public sont des instruments importants qui permettent aux consommateurs de limiter les risques pour leur santé en suivant les instructions liées à la sécurité sanitaire des aliments. Les organisations de consommateurs jouent un rôle considérable de communication de ces informations aux consommateurs.

Lorsque les mesures de gestion des risques comprennent l'information des consommateurs, il est souvent nécessaire de recourir à des programmes de sensibilisation active et par exemple d'impliquer les prestataires de soins de santé dans la diffusion des informations. Les messages visant à informer et à impliquer des publics particuliers doivent être présentés grâce à des médias appropriés.

**ANNEXE 1****ÉLÉMENTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION DANS UN PROFIL DE RISQUE LIÉ À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE**

L'objectif d'un profil de risque lié à la RAM d'origine alimentaire est de présenter l'information scientifique indispensable relative au problème de sécurité sanitaire des aliments déterminé dont les gestionnaires de risque auront besoin avant de prendre une décision. Un profil de risque doit être «apte au but poursuivi» et dans certains cas il s'agira d'un processus élémentaire. Cette liste est présentée à titre d'exemple et n'entend pas être exhaustive et les éléments qui la composent ne sont pas tous applicables dans tous les cas. Le profil de risque doit, dans toute la mesure possible, inclure les informations suivantes:

1. Description du problème de sécurité sanitaire des aliments en rapport avec la résistance aux antimicrobiens

Le problème de sécurité sanitaire lié à la RAM est une combinaison définie des éléments suivants:

- Le(s) dangers RAM en question, c'est-à-dire le(s) micro-organisme(s) RAM et/ou le(s) déterminant(s) de RAM.
- Le ou les agents antimicrobiens pour lesquels une résistance est observée.
- La denrée alimentaire dans laquelle le(s) danger(s) de RAM sont identifiés.

2. Informations sur le(s) micro-organisme(s) RAM et/ou le(s) déterminant(s) de la RAM

- Caractéristiques du ou des micro-organismes d'origine alimentaire identifiés
 - Sources et voies de transmission
 - Pouvoir pathogène de souches particulières
 - Développement et capacité de survie du ou des micro-organismes RAM d'origine alimentaire dans le continuum production – consommation de la denrée alimentaire
 - Virulence et liens à la résistance
 - Inactivation dans les aliments (par exemple, D-value ou temps de réduction décimal, pH minimal pour la croissance, etc.)
 - Distribution, fréquences et concentrations du ou des dangers RAM dans la chaîne alimentaire.
- Caractéristiques de la résistance manifestée par le(s) micro-organisme(s) RAM et/ou le(s) déterminant(s) de RAM
 - Mécanismes et localisation des déterminants de RAM



- Résistance croisée et co-résistance à d'autres agents antimicrobiens
 - Transmissibilité de déterminants de résistance entre les micro-organismes.
- 3. Informations sur l'agent/les agents antimicrobien(s) pour lequel/lesquels se manifeste une résistance**
- Classe de l'agent ou des agents antimicrobien(s)
 - Utilisations non humaines du ou des agents antimicrobiens
 - Formulation du ou des agents antimicrobiens
 - Distribution, coût et disponibilité de l'agent antimicrobien
 - Objet et utilisation du ou des agents antimicrobiens dans l'alimentation animale, les animaux destinés à l'alimentation, la production végétale et/ou durant la transformation alimentaire
 - Méthodes, voies d'administration du ou des agents antimicrobiens (médication individuelle ou de masse, application locale/systémique) et fréquence
 - Utilisation potentielle non mentionnée sur l'étiquette d'agent(s) antimicrobien(s) autorisé(s) et utilisation d'agent(s) antimicrobien(s) non autorisés
 - Rôle potentiel de la résistance croisée ou de la co-résistance avec l'utilisation d'autre(s) agent(s) antimicrobien(s) dans la production alimentaire
 - Tendances de l'utilisation d'agents antimicrobiens dans les secteurs agricoles et aquacoles, et informations sur la résistance émergente dans l'approvisionnement alimentaire
 - Information sur la relation existant entre l'utilisation du ou des agents antimicrobiens et la présence de micro-organismes RAM ou de déterminants de RAM dans le produit alimentaire visé.
 - Utilisations humaines du ou des agents antimicrobiens
 - Spectre d'activité et indications de traitement
 - Importance du ou des agents antimicrobiens y compris examen des listes d'antimicrobiens d'importance critique
 - Distribution, coût et disponibilité
 - Disponibilité d'agent(s) antimicrobien(s) de substitution
 - Tendances de l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les êtres humains et information sur les maladies émergentes dues à des micro-organismes résistants à des agents antimicrobiens ou à des classes d'antimicrobiens.
- 4. Informations sur le(s) produits alimentaires**
- Source(s) (intérieures ou importées), volume de production, distribution et consommation par habitant des aliments ou des matières premières dans lesquels le(s) danger(s) de RAM visé ont été observés.
 - Caractéristiques du ou des produits alimentaires pouvant avoir une incidence sur la gestion du risque (par exemple, transformation ultérieure, consommation après cuisson, pH, activité de l'eau, etc.)



- Description du continuum production-consommation du produit (par exemple, production primaire, transformation, stockage, manutention, distribution et consommation) et les facteurs de risque qui ont une incidence sur la sécurité microbiologique du produit alimentaire visé.

5. Informations sur les effets néfastes sur la santé publique

- Caractéristiques de la maladie causée par le(s) micro-organisme(s) RAM d'origine alimentaire identifiés ou par des pathogènes ayant acquis des déterminants de la résistance via les aliments
 - Tendances des maladies d'origine alimentaire dues à la RAM
 - Fréquence et gravité des effets, y compris taux de létalité, taux d'hospitalisation et complications à long terme
 - Populations sensibles et facteurs de risque
 - Schéma épidémiologique (flambée à caractère épidémique ou épisode isolé)
 - Différences régionales, saisonnières et ethniques concernant l'incidence des maladies d'origine alimentaire dues au(x) danger(s) lié(s) à la RAM
 - Autres informations sur la relation entre la présence de micro-organismes RAM ou de déterminants de RAM dans le produit alimentaire et l'apparition d'effets néfastes pour la santé chez les êtres humains.
- Conséquences de la RAM sur l'issue de la maladie
 - Perte d'options de traitement et échecs thérapeutiques
 - Fréquence et gravité accrue des infections, y compris durée prolongée de maladie, fréquence accrue d'infections pénétrant la circulation sanguine et augmentation du taux d'hospitalisation et de mortalité

6. Informations sur la gestion des risques

- Détermination des options de gestion des risques permettant de maîtriser le danger lié à la RAM tout au long du continuum production – consommation, tant à l'étape de pré-récolte que de post-récolte
 - Mesures visant à réduire le risque lié à la sélection et à la dissémination de micro-organismes RAM d'origine alimentaire
 - Mesures visant à réduire au minimum la contamination et la contamination croisée des aliments par des micro-organismes RAM
- Efficacité des pratiques de gestion actuellement en place fondées sur les données de surveillance ou d'autres sources d'information

7. Évaluation des connaissances disponibles et des principales lacunes

- Incertitude de l'information disponible
- Domaines où il existe d'importantes lacunes d'information susceptibles d'entraver les activités de gestion des risques, y compris, le cas échéant, la conduite d'une évaluation des risques.

ÉLÉMENTS DONT L'ÉTUDE EST SUGGÉRÉE PENDANT UNE ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

La présente annexe comprend des suggestions sur les éléments à inclure dans une évaluation des risques liés à la RAM; le degré de détail des données peut varier d'un cas à l'autre. Cette liste figure à titre indicatif. Elle ne se veut pas exhaustive et les éléments y figurant peuvent ne pas tous s'appliquer à toutes les situations.

1. Identification des dangers

- 1.1 Identification des dangers en cause: les micro-organismes RAM d'origine alimentaire et/ou les déterminants de la RAM d'origine alimentaire
- 1.2 Renseignements pertinents sur les micro-organismes et la résistance
 - Pathogènes humains éventuels (caractérisation phénotypique et génotypique) susceptibles de devenir résistants dans des hôtes non humains
 - Commensaux porteurs de déterminants de la RAM (caractérisation phénotypique et génotypique) et capacité de les transmettre aux pathogènes humains
 - Mécanismes de la résistance aux antimicrobiens, localisation de la présence de déterminants de la RAM, fréquence des transferts et prévalence dans la microflore chez l'humain et l'animal
 - Co-résistance et résistance croisée et importance d'autres agents antimicrobiens dont l'efficacité risque d'être compromise
 - Pathogénicité, virulence et liens de la pathogénicité et de la virulence avec la résistance
- 1.3 L'agent antimicrobien et ses propriétés
 - Description de l'agent antimicrobien – nom, formulation, etc.
 - Classe de l'agent antimicrobien
 - Mode d'action et spectre d'activité
 - Pharmacocinétique de l'agent antimicrobien
 - Utilisations humaines et non humaines, actuelles ou potentielles, de l'agent antimicrobien et des médicaments apparentés

2. Évaluation de l'exposition

- 2.1 Facteurs avant-récolte ayant une incidence sur la prévalence des dangers
 - Pression de sélection de la résistance:
 - Attributs de l'utilisation de l'agent antimicrobien au niveau de la population:
 - Nombre d'animaux ou volume de récolte exposés à l'agent antimicro-



- bien dans l'intervalle de temps défini
- Répartition géographique de l'utilisation de l'agent antimicrobien et/ou du nombre d'exploitations agricoles utilisant celui-ci
- Prévalence de l'infection ou maladie pour laquelle l'agent antimicrobien est prescrit dans la population (animaux/cultures) visée
- Éventualité de l'utilisation non mentionnée sur l'étiquette de l'agent/des agents antimicrobien(s) autorisé(s) et de l'utilisation d'agent(s) microbien(s) non autorisés
- Données sur les tendances de l'utilisation de l'agent antimicrobien et informations sur les maladies émergentes, les changements dans les systèmes de production agricole, ou autres changements ayant un impact probable sur l'utilisation de l'agent antimicrobien
- Attributs de l'utilisation de l'antimicrobien au niveau individuel
 - Méthodes et voies d'administration de l'agent antimicrobien (médication individuelle/de masse, application locale/systémique)
 - Schéma posologique et durée d'utilisation
 - Pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les animaux
 - Temps écoulé entre l'administration de l'agent antimicrobien et l'abattage ou la récolte
 - Effets cumulatifs de l'utilisation d'autres agents antimicrobiens pendant la période définie
- Animaux ou cultures visés et facteurs microbiens influençant le développement et la dissémination de la résistance
 - Changements saisonniers et dans le temps de la prévalence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire
 - Durée de la période d'infection/de transmission de micro-organisme(s) RAM d'origine alimentaire (zoonotique(s) et ou commensal/-aux).
 - Taux de développement de résistance des micro-organismes commensaux et zoonotiques chez les cibles à la suite de l'administration d'un agent antimicrobien
 - Mécanismes de résistance, localisation et présence de déterminants de la RAM et taux de transfert de résistance entre micro-organismes
 - Résistance croisée et/ou co-résistance à d'autres agents antimicrobiens (caractérisation phénotypique ou génotypique)
 - Prévalence de micro-organismes commensaux et zoonotiques chez les cibles et proportion de résistance à l'agent antimicrobien
 - Transmission de micro-organismes RAM et/ou déterminants de la RAM entre animaux/cultures cibles, et des animaux/cultures vers l'environnement et de l'environnement vers des animaux/cultures cibles
 - Facteurs de gestion des animaux
 - Facteurs de gestion/production de végétaux destinés à l'alimentation
- Autres sources possibles de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire pour l'animal/plante cultivée cible



- Espèces animales/végétales non cibles
 - Aliments pour animaux et ingrédients entrant dans leur composition
 - Terre, eau, déchets d'origine humaine ou animale (biosolides, eaux usées, fumier et autres engrais à base de déchets)
- 2.2 Facteurs post-récolte ayant une incidence sur la fréquence et la concentration du micro-organisme résistant aux antimicrobiens dans les aliments
- Niveau initial de contamination du produit alimentaire
 - Fréquence et concentration de micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la résistance aux antimicrobiens d'origine alimentaire au moment de l'abattage ou de la récolte
 - Fréquence et concentration de micro-organismes RAM d'origine alimentaire et/ou de déterminants de la RAM d'origine alimentaire dans les aliments du commerce de détail
 - Facteurs de la matrice alimentaire (composition du produit alimentaire)
 - Facteurs de la transformation des aliments
 - Niveau des mesures d'hygiène et de contrôle des procédés dans la transformation des aliments et contamination environnementale probable
 - Méthodes de transformation (y compris les contrôles de l'hygiène et du processus, tels que les BPF (GMP), BPH (GHP) et HACCP)
 - Points relatifs à la contamination croisée
 - Utilisation probable d'additifs et de conservateurs (du fait de leurs actions ou impacts sur la croissance ou le nombre de micro-organismes)
 - Emballage
 - Distribution et entreposage
 - Services de restauration et d'alimentation
 - Facteurs relatifs aux consommateurs
 - Données démographiques humaines
 - Entreposage, cuisson et manipulation d'aliments
 - Consommation globale par habitant de l'aliment où le danger a été observé
 - Modes de consommation et différences socioéconomiques, culturelles, ethniques et régionales
 - Point de consommation de l'aliment (maison, établissement commercial ou autre)
 - Facteurs microbiens
 - Capacité des micro-organismes RAM provenant des aliments de transférer la résistance aux micro-organismes humains, commensaux et/ou pathogènes
 - Caractéristiques de développement et survie et sort des micro-organismes RAM tout au long de la filière alimentaire, de la production à la consommation
 - Écologie microbienne dans les aliments: capacité de survie et redis-



tribution des micro-organismes résistants aux antimicrobiens d'origine alimentaire dans la filière alimentaire allant de la production à la consommation

3. Caractérisation des dangers

- 3.1 Hôte humain et effets négatifs sur la santé
- Facteurs de l'hôte et population vulnérable
 - Nature de l'infection et de la maladie
 - Aspects diagnostiques
 - Caractérisation épidémiologique (flambée à caractère épidémique ou épisode isolé)
 - Thérapie antimicrobienne et hospitalisation
 - Importance des agents antimicrobiens en médecine
 - Fréquence accrue des infections et échecs de traitements thérapeutiques
 - Augmentation de la gravité des infections, y compris durée prolongée de maladie, fréquence accrue d'infections sanguines, augmentation du taux d'hospitalisation et augmentation de la mortalité
 - Persistance des dangers chez les humains
- 3.2 Facteurs relatifs à la matrice alimentaire susceptibles de peser sur la capacité de survie des micro-organismes pendant leur passage dans le tube digestif.
- 3.3 Relation dose-réponse: Relation mathématique entre l'exposition et la probabilité d'effet négatif (par exemple infection, maladie et échec thérapeutique)

4. Caractérisation des risques

- 4.1 Facteurs à prendre en compte dans une estimation du risque
- Nombre de personnes qui tombent malades et, parmi celles-ci, proportion de personnes porteuses de micro-organismes RAM d'origine alimentaire
 - Effets sur des sous-groupes sensibles de la population
 - Fréquence accrue des infections et des échecs thérapeutiques, augmentation de la gravité et de la durée des maladies infectieuses, des taux d'hospitalisation et de mortalité en présence de micro-organismes RAM par rapport aux micro-organismes sensibles du fait de la résistance
 - Nombre de jours-personnes de maladie par an
 - Décès (total par année; probabilité par année ou dans la vie d'un membre de la population pris au hasard ou d'un membre d'un sous-groupe spécifique plus exposé ou plus vulnérable) en rapport avec des micro-organismes RAM d'origine alimentaire
 - Importance de la pathologie provoquée par les micro-organismes ciblés
 - Existence ou absence de thérapies de substitution
 - Effets éventuels du changement pour un agent antimicrobien de substitution (par exemple, solutions de rechange avec une toxicité potentielle accrue)
 - Méthodes permettant la sommation pondérée de différents effets du risque (par exemple de la maladie et l'hospitalisation)

4.2 Évaluation des options de gestion des risques (OGR)

- Comparaison de l'incidence sur la santé publique avant et après les interventions
- Effet potentiel sur la santé animale pertinent au regard de la sécurité sanitaire des aliments

4.3 Analyse de sensibilité

- Effet des changements dans les valeurs de données d'entrée du modèle et les hypothèses sur les données de sortie du modèle
- Robustesse des résultats du modèle (données de sortie)

4.4 Analyse d'incertitude et de variabilité

- Portée et probabilité de prédiction du modèle
- Caractérisation de la précision sur la prédiction du modèle
- Contributions relatives des incertitudes dans les données d'entrée du modèle aux incertitudes dans les données de sortie du modèle



ANNEXE 3

EXEMPLES D'ÉVALUATION QUALITATIVE DES RISQUES LIÉS À LA RAM D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Bien que les évaluations quantitatives des risques soient encouragées, les évaluations qualitatives des risques sont souvent privilégiées, car elles peuvent requérir moins de données. Le niveau de minutie, d'examen et de normes de logique et de raisonnement auquel une méthode qualitative devrait se tenir n'est toutefois pas moindre que celui d'une méthode quantitative.

Les exemples qui suivent illustrent les approches qui peuvent être utilisées pour réaliser une évaluation qualitative des risques. Il ne faut toutefois pas considérer qu'elles sont des méthodes par défaut recommandées ou acceptées. Le processus de réflexion et les discussions qui accompagnent l'élaboration de catégories d'exposition ou la caractérisation du danger (par exemple «rare», «élevé», etc.), de même que la façon dont ces catégories se traduisent dans le résultat final de l'évaluation du risque, sont une partie fondamentale du processus de prise de décision et de gestion des risques. On peut regrouper les parties essentielles de l'élaboration d'une évaluation des risques qualitative en fonction des trois tâches de base ci-dessous.

- L'élaboration de notes ou d'énoncés qualitatifs pour décrire l'évaluation de l'exposition (par exemple niveau «élevé», «modéré», etc.), en portant une attention particulière aux incidences et à l'interprétation de ces catégorisations.
- L'élaboration d'énoncés qualitatifs ou de notes pour décrire la caractérisation du danger (par exemple niveau «léger», «modéré», «grave», etc.), en portant une attention particulière aux incidences et à l'interprétation de ces catégorisations. Le processus par lequel les diverses catégories ou notes de l'exposition et de la caractérisation des dangers sont combinées et intégrées dans des niveaux de risque généraux (par exemple en quoi une exposition de niveau «faible» et une caractérisation des dangers «élevé» se traduisent-elles, et en quoi se distinguent-elles de «modéré» dans les deux cas?).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de catégories prédéfinies de caractérisation des dangers ou d'évaluation de l'exposition à utiliser, et diverses catégories peuvent convenir davantage à certaines situations. L'approche suivie pour l'intégration de l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des dangers peut aussi varier.



EXEMPLE 1

Exemple de notation d'évaluation de l'exposition

En règle générale, dans une évaluation des risques qualitative, la probabilité que la population soit exposée au danger se traduit en une série d'énoncés qualitatifs. L'évaluation qualitative des risques nécessite des avis d'experts, ou un autre processus formel, transparent et documenté, afin de saisir les données avérées existantes et de les convertir en une mesure de la probabilité d'exposition. Aux fins d'illustration, on a converti la probabilité dans les catégories et les notes ci-après :

- Négligeable (0) – Il n'y a pratiquement aucune probabilité que l'exposition au danger se produise;
- Modérée (1) – Il y a une certaine probabilité que l'exposition se produise;
- Élevée (2) – Il y a une forte probabilité que l'exposition se produise.

L'attribution d'un énoncé indiquant à la fois la probabilité d'exposition et une note correspondante dans l'exemple présenté vise à faciliter le processus par lequel on combinera ensuite l'exposition et la caractérisation des dangers. La description des énoncés de catégorie comprend une évaluation qui offre de plus amples précisions quant à l'interprétation de chacune des catégories.

Exemple de notation de la caractérisation des dangers

Dans la caractérisation des dangers, on traduit les résultats de cette étape en énoncés qualitatifs qui sont un reflet des incidences de l'exposition au danger. Un exemple de catégories pouvant être utiles dans le cas de zoonoses d'origine alimentaire est présenté ci-après :

- Négligeable (0) – La probabilité de maladie après l'exposition à des micro-organismes RAM est la même que pour les organismes vulnérables et les résultats de la maladie ne sont pas différents;
- Légère (1) – La probabilité de maladie après l'exposition à des micro-organismes RAM est la même que pour les organismes vulnérables, mais les résultats de la maladie sont plus graves et cette dernière nécessite une hospitalisation;
- Modérée (2) – La probabilité de maladie après l'exposition à des micro-organismes RAM est supérieure, les résultats de la maladie sont plus graves et cette dernière nécessite une hospitalisation;
- Grave (3) – La probabilité de maladie après l'exposition à des micro-organismes RAM est supérieure, les résultats de la maladie sont très graves, ils nécessitent une hospitalisation et incluent également une possibilité d'échec thérapeutique nécessitant une hospitalisation prolongée.

Exemple de résultat de la caractérisation des risques

Enfin, il faut intégrer l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des dangers à la caractérisation des risques afin d'estimer le risque. En attribuant une note numérique (par exemple, 0, 1, 2) à chacune des catégories qualitatives (par

exemple «élevée», «moyen» etc.), il est possible d'élaborer les résultats de manière transparente en multipliant simplement les notes. On peut ensuite traduire la note de caractérisation des risques obtenue en catégories de risques qualitatives significatives. Dans cet exemple, on attribue les catégories ci-après aux produits de l'évaluation de l'exposition et de la caractérisation des dangers :

- Aucun risque supplémentaire: Valeur de 0
- Un certain risque supplémentaire: Valeur entre 1 et 2
- Risque supplémentaire élevé: Valeur entre 3 et 4
- Risque supplémentaire très élevé: Valeur entre 5 et 6

On pourrait aussi présenter les résultats de façon graphique, tels qu'ils sont illustrés ci-dessous, ce qui donnerait un aperçu clair de la façon dont on juge les résultats comme présentant un «risque supplémentaire très élevé» ou «aucun risque supplémentaire», par exemple.

		Évaluation de l'exposition		
		Négligeable	Modérée	Élevée
Caractérisation des dangers	Négligeables	0	0	0
	Faibles	0	1	2
	Modérés	0	2	4
	Importants	0	3	6

Légende

Négligeable	0 = Aucun risque supplémentaire
Faible	1-2 = Un certain risque supplémentaire
Modéré	3-4 = Risque supplémentaire élevé
Important	6 = Risque supplémentaire très élevé

EXEMPLE 2

Exemple de notation d'évaluation de l'exposition

Les termes de classification «Négligeable», «Bas», «Moyen», «Élevé» et «Non évaluable» peuvent être utilisés pour la détermination qualitative de la probabilité d'exposition humaine à un micro-organisme RAM donné dans un type d'aliment ou d'aliment pour animaux, d'espèce animale ou de plante donnés. Les différentes classes sont définies ci-dessous :

- Négligeable – La probabilité de l'exposition des personnes vulnérables est extrêmement basse;
- Basse (Improbable) – La probabilité de l'exposition des personnes vulnérables est basse, mais possible;
- Moyenne (vraisemblable/probable) – La probabilité de l'exposition des personnes vulnérables est probable;
- Élevée (Presque certaine) – La probabilité de l'exposition des personnes vulnérables est certaine ou très élevée;

**Tableau 2.** Intégration des résultats de la caractérisation des dangers et de l'évaluation de l'exposition dans l'estimation qualitative du risque

Évaluation de l'exposition	Caractérisation des dangers	Caractérisation qualitative des risques
Probabilité d'exposition	Gravité des effets néfastes pour la santé	
Négligeable	Négligeable	Négligeable
Basse (Improbable)	Négligeable	Négligeable
Moyenne (Possible)	Négligeable	Bas
Élevée (Presque certaine)	Négligeable	Bas
Négligeable	Basse (Improbable)	Bas
Basse (Improbable)	Basse (Improbable)	Bas
Moyenne (Possible)	Basse (Improbable)	Moyen
Élevée (Presque certaine)	Basse (Improbable)	Moyen
Négligeable	Moyenne (Modérée)	Bas
Basse (Improbable)	Moyenne (Modérée)	Bas
Moyenne (Possible)	Moyenne (Modérée)	Élevé/Moyen
Élevée (Presque certaine)	Moyenne (Modérée)	Élevé
Négligeable	Élevée (Grave)	Bas
Basse (Improbable)	Élevée (Grave)	Moyen
Moyenne (Possible)	Élevée (Grave)	Élevé
Élevée (Presque certaine)	Élevée (Grave)	Très élevé
Négligeable	Très élevée (Mortelle)	Moyen/Bas
Basse (Improbable)	Très élevée (Mortelle)	Élevé
Moyenne (Possible)	Très élevée (Mortelle)	Très élevé
Élevée (Presque certaine)	Très élevée (Mortelle)	Très élevé



- Non évaluable – La probabilité de l'exposition des personnes vulnérables ne peut pas être évaluée.

Exemple de notation de la caractérisation des dangers

Les effets négatifs pour la santé liés à la RAM (c'est-à-dire les effets du risque observés) peuvent être classés qualitativement comme indiqué ci-dessous²³. Dans cet exemple, on considère que les effets néfastes pour la santé, associés aux micro-organismes résistants à des antimicrobiens d'importance critique en médecine³ sont susceptibles d'avoir des conséquences plus graves que ceux provenant des micro-organismes résistants à d'autres agents antimicrobiens.

- Négligeable – Aucune conséquence néfaste sur la santé humaine ou dans les limites normales;
- Légère – Les symptômes sont légèrement incommodes et aucune thérapie n'est nécessaire;
- Modérée – Les symptômes sont plus prononcés, ou de nature plus systémique que les symptômes légers, mais ne constituent pas un danger de mort; un certain traitement est normalement indiqué;
- Grave – Les symptômes peuvent éventuellement indiquer un risque de mort et nécessitent un traitement systématique et/ou une hospitalisation; une gravité accrue due au micro-organisme résistant aux antimicrobiens d'origine alimentaire peut exister;
- Mortel – Contribue directement ou indirectement à la mort du sujet; l'échec thérapeutique est probable à cause du micro-organisme résistant aux antimicrobiens d'origine alimentaire.

Exemple de notation de la caractérisation des risques

Dans une évaluation qualitative des risques, l'estimation des risques peut être intégrée dans les considérations qualitatives (descriptives) telles que «Négligeable», «basse», «moyenne», «élevée» et «très élevée» tirées des résultats de l'évaluation de l'exposition et des étapes de caractérisation des dangers. Un exemple d'intégration est présenté au tableau 2.



²³ Modifié d'après le National Cancer Institute, 2006. Common terminology criteria for adverse events v3.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf



Code d'usages
visant à réduire
au minimum
et à maîtriser
la résistance
aux antimicrobiens

CAC/RCP 61-2005
Adopté en 2005





127	<i>Acronymes</i>
129	1. Introduction
130	2. Buts et objectifs
131	3. Responsabilités des autorités réglementaires
133	3.1 Contrôle de qualité des médicaments vétérinaires antimicrobiens
133	3.2 Évaluation de l'efficacité
134	3.3 Évaluation du potentiel de sélection des microorganismes résistants par les médicaments vétérinaires antimicrobiens
135	3.4 Établissement des DJA (doses journalières admissibles), LMR (limites maximales des résidus) et délais d'attente relatifs aux médicaments vétérinaires antimicrobiens
136	3.5 Rédaction d'un résumé des caractéristiques de chaque médicament vétérinaire antimicrobien destiné aux animaux élevés pour l'alimentation humaine
136	3.6 Programmes de surveillance
137	3.7 Distribution des médicaments vétérinaires antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire
137	3.8 Contrôle de la publicité
138	3.9 Formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens
138	3.10 Développement de la recherche
139	3.11 Collecte et destruction des médicaments vétérinaires antimicrobiens non utilisés
139	4. Responsabilités de l'industrie pharmaceutique vétérinaire
139	4.1 Autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires antimicrobiens destinés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine
139	4.2 Mise sur le marché et exportation de médicaments vétérinaires antimicrobiens



139	4.3	Publicité
140	4.4	Formation
140	4.5	Recherche
140	5.	Responsabilités des grossistes et des détaillants
140	6.	Responsabilités des vétérinaires
142	6.1	Utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments vétérinaires antimicrobiens
142	6.2	Registres à tenir
143	6.3	Formation
143	7.	Responsabilités des éleveurs
144	8.	Conclusions
145		<i>Notes de fin de document</i>
146		<i>Glossaire et définition de quelques termes</i>

ACRONYMES

BCAC/CCA	Commission du Codex Alimentarius (dans les cotes de document)
CAC/RCP	Commission du Codex Alimentarius / Code d'usages recommandé (dans les cotes de document)
CCRVDF	Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments
DJA	Dose journalière admissible
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
LMR	Limites maximales de résidus
OIE	Office international des épizooties
OMS	Organisation mondiale de la santé
VICH	Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques s'appliquant à l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires





1. INTRODUCTION

Le présent document donne des indications supplémentaires pour un usage responsable et prudent des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. Il convient de le lire en conjonction avec Directives pour la conception et la mise en oeuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments (CAC/GL 71-2009). Les objectifs visés sont la réduction au minimum de l'incidence potentiellement défavorable sur la santé publique de l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine et, en particulier, du développement d'une résistance aux antimicrobiens. Il importe également d'assurer l'usage sûr et utile des médicaments vétérinaires antimicrobiens en médecine vétérinaire en maintenant l'efficacité. Ce document définit les responsabilités respectives des autorités et groupes participant aux processus d'autorisation, de production, de contrôle, de distribution et d'usage des antimicrobiens vétérinaires, qu'il s'agisse des autorités nationales compétentes, de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, des vétérinaires, des distributeurs ou des éleveurs.

L'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine repose largement sur la procédure d'autorisation de mise sur le marché, grâce aux indications, aux instructions figurant sur l'étiquette et aux avertissements éventuels.

Plusieurs codes d'usages ont été publiés par différentes organisations sur l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens et ses conditions. Ces codes ont été pris en considération et certains de leurs éléments ont été inclus dans l'élaboration du présent Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens.

Conformément à la mission du Codex, ce Code vise uniquement l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. Il est reconnu que la résistance aux antimicrobiens est également un problème écologique et que la gestion de la résistance aux antimicrobiens peut requérir l'étude de la prévalence des microorganismes résistants dans l'environnement. Bien que le CCRVDF soit plus concerné par ce problème chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine, les mêmes principes s'appliquent aux animaux de compagnie qui présentent également des microorganismes résistants.



2. BUTS ET OBJECTIFS

Il est impératif que tous les participants au processus d'autorisation, de fabrication, de vente et fourniture, de prescription et d'usage des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine agissent conformément à la loi, de manière responsable et avec une prudence extrême pour limiter la propagation de microorganismes résistants chez les humains et les animaux et protéger ainsi la santé du consommateur.

Les agents antimicrobiens offrent de puissants instruments de traitement et de prévention et contrôle des infections chez les animaux. Les consignes d'usage responsables des agents antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine incluent des recommandations destinées à prévenir ou réduire la sélection de microorganismes résistants chez les humains et les animaux dans le but de:

- protéger la santé du consommateur en assurant la sécurité des aliments d'origine animale destinés à la consommation humaine;
- prévenir ou réduire autant que possible le transfert de microorganismes résistants ou de déterminants de résistance au sein des populations animales et de l'animal à l'homme;
- prévenir la contamination des aliments d'origine animale par des résidus antimicrobiens supérieurs aux LMR établies;
- respecter l'obligation éthique et la nécessité économique de préserver la santé des animaux.

Ce Code n'aborde pas les problèmes relatifs à la résistance aux antimicrobiens due à l'usage de médicaments vétérinaires antimicrobiens, mais il encourage toutes les parties impliquées à considérer ses aspects écologiques lors de la mise en œuvre du Code. Des efforts devraient être faits pour réduire le plus possible les réservoirs environnementaux de médicaments vétérinaires antimicrobiens, d'organismes résistants aux antimicrobiens et des gènes marqueurs pour la résistance. Plus particulièrement:

- Les autorités réglementaires devraient évaluer l'impact environnemental de l'usage du médicament vétérinaire antimicrobien proposé conformément aux directives nationales ou directives internationales reconnues¹;
- Des recherches devraient être effectuées sur les microorganismes résistants présents dans l'environnement et sur l'ampleur du transfert de gènes de résistance entre les microorganismes dans l'environnement.

L'usage responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine:

- est géré par la profession vétérinaire ou par d'autres parties dotées de l'expertise nécessaire;

¹ VICH (2000). Directives sur l'évaluation de l'impact environnemental pour les produits utilisés en médecine vétérinaire, Phase I. http://vich.eudra.org/pdf/2000/G106_st7.pdf



- fait partie des bonnes pratiques vétérinaires et d'élevage et tient compte des pratiques de prévention de la maladie telles que l'usage des vaccins et l'amélioration des conditions d'élevage.
- vise à limiter l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens à leurs emplois et destinations approuvés, tient compte des échantillonnages et analyses à la ferme d'isolats appropriés d'animaux élevés pour l'alimentation humaine en cours de production et ajuste les traitements lorsqu'un problème devient apparent;
- doit reposer sur les résultats de la surveillance et du suivi des résistances (cultures microbiennes et essais de sensibilité aux antimicrobiens), de même que sur l'expérience clinique;
- n'inclut pas l'usage pour la stimulation de la croissance de médicaments vétérinaires antimicrobiens aptes à produire une résistance croisée ou appartenant aux classes d'agents antimicrobiens utilisés (ou soumis à l'homologation) chez les humains en l'absence d'une analyse des risques. Cette analyse des risques devrait:
 - être effectuée par l'autorité réglementaire nationale appropriée;
 - être fondée sur des preuves scientifiques adéquates;
 - se concentrer sur le potentiel de résistance aux antimicrobiens utilisés en médecine humaine.
- cerne toutes les parties intéressées par la question, soit:
 - les autorités administratives et scientifiques;
 - l'industrie pharmaceutique vétérinaire;
 - les distributeurs et autres responsables de la manutention des médicaments vétérinaires antimicrobiens;
 - les vétérinaires, les pharmaciens et les éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine.

3. RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

Les autorités réglementaires nationales, responsables de l'autorisation de mise sur le marché des antimicrobiens destinés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine, jouent un rôle considérable dans la spécification des conditions de l'autorisation accordée et l'apport au vétérinaire d'une information adéquate sur l'étiquette du produit et/ou par d'autres moyens, au soutien de l'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. Il incombe aux autorités réglementaires de formuler, et de tenir à jour, les consignes relatives aux données nécessaires à l'évaluation des applications des médicaments vétérinaires antimicrobiens. Les gouvernements nationaux devraient adopter une approche proactive de promotion de l'usage prudent des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine, dans le cadre d'une stratégie nationale de maîtrise de la résistance aux antimicrobiens. Les autres éléments de cette stratégie nationale devraient inclure de bonnes



pratiques d'élevage et politiques de vaccination, ainsi que le développement d'un système de soins de santé, au niveau de la ferme, apte à réduire la prévalence des maladies animales requérant un traitement antimicrobien. L'usage non thérapeutique des médicaments vétérinaires antimicrobiens (pour la stimulation de la croissance, par exemple) appartenant aux classes d'agents antimicrobiens utilisés (ou soumis à l'homologation) chez les humains et les animaux devrait être interrompu ou éliminé progressivement en l'absence d'analyses des risques, comme décrit à la Section 2.

Il incombe à l'industrie pharmaceutique ou au sponsor² de soumettre les données requises en vue de l'autorisation de la mise sur le marché.

L'usage d'un agent antimicrobien chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine exige une autorisation de mise sur le marché, octroyée par les autorités compétentes dans les seuls cas où l'agent satisfait aux critères d'innocuité, de qualité et d'efficacité applicables.

L'examen des dossiers et des applications médicamenteuses devrait comporter une évaluation des risques posés tant pour l'animal que pour le consommateur par l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. L'évaluation devrait porter sur chaque médicament vétérinaire antimicrobien individuel, sans généralisation à la classe d'antimicrobiens dont fait partie le principe actif considéré.

L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de l'incidence potentielle de l'usage proposé chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine sur la santé humaine, y compris en ce qui concerne l'apparition de résistances dans des microorganismes d'animaux élevés pour l'alimentation humaine et leur environnement associés à l'usage de médicaments vétérinaires antimicrobiens.

Si des limites de dosage ou différentes durées de traitement sont suggérées, les autorités nationales devraient expliciter l'étiquette des produits approuvés quant aux conditions aptes à minimiser le développement d'une résistance, si cette information est disponible.

Les autorités compétentes devraient s'assurer que tous les agents antimicrobiens administrés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine sont prescrits par un vétérinaire ou par un personnel compétent autorisé conformément à la législation nationale. (Voir les Lignes directrices de l'OIE sur l'utilisation responsable et prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire – Code sanitaire pour les animaux terrestres, Annexe 3.9.3)

Aucun médicament vétérinaire antimicrobien ne devrait être administré aux animaux s'il n'a pas été évalué et autorisé à cette fin par les autorités compétentes ou que cet usage n'est pas autorisé par les consignes ou législations relatives à l'emploi hors étiquette. Les autorités réglementaires devraient, si

² Tel que défini dans la directive sur les Bonnes pratiques cliniques du VICH, http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_st7.pdf



possible, expédier le processus d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles formules de médicaments vétérinaires antimicrobiens considérées comme potentiellement aptes à apporter une importante contribution à la maîtrise des résistances.

Les pays qui ne disposent pas des ressources nécessaires à la mise en œuvre d'une procédure d'autorisation efficace de leurs médicaments vétérinaires antimicrobiens et dont l'approvisionnement en médicaments vétérinaires antimicrobiens dépend essentiellement de l'importation d'origines étrangères devraient:

- assurer l'efficacité de leurs contrôles administratifs relatifs à l'importation de ces médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- obtenir des informations relatives aux procédures d'autorisation en vigueur dans d'autres pays; et
- établir la coopération technique nécessaire avec les autorités compétentes pour vérifier la qualité des médicaments vétérinaires antimicrobiens importés ainsi que la validité des conditions d'emploi recommandées. Les autorités nationales pourraient également déléguer des pouvoirs à une institution compétente afin que celle-ci fournisse une certification de qualité des médicaments vétérinaires antimicrobiens.

Tous les pays devraient s'efforcer de combattre activement la fabrication, la publicité, le commerce, la distribution et l'usage d'ingrédients et de produits pharmaceutiques actifs en vrac illégaux et/ou de contrefaçon. Les autorités réglementaires des pays importateurs pourraient demander à l'industrie pharmaceutique de leur fournir les certificats de qualité ou des certificats de bonnes pratiques de fabrication préparés par l'autorité compétente du pays exportateur.

3.1 CONTRÔLE DE QUALITÉ DES AGENTS ANTIMICROBIENS

Les autorités réglementaires devraient assurer la réalisation des contrôles de qualité de manière conforme aux recommandations internationales et aux principes des bonnes pratiques de fabrication et, en particulier:

- assurer le maintien de la qualité et de la concentration (stabilité) des médicaments vétérinaires antimicrobiens des doses commercialisées jusqu'à la date de péremption, dans les conditions de stockage recommandées;
- assurer la stabilité des médicaments vétérinaires antimicrobiens mélangés aux aliments ou à l'eau de boisson des animaux;
- assurer la fabrication de tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens conformément aux normes de qualité et de pureté appropriées.

3.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

Des données précliniques devraient être produites pour établir le schéma posologique apte à assurer l'efficacité thérapeutique du médicament vétérinaire antimicrobien tout en limitant la sélection des microorganismes résistants aux antimicrobiens. Ces essais précliniques devraient, le cas échéant, comprendre des



études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en vue de l'établissement du meilleur schéma posologique.

Les données pharmacodynamiques à considérer incluent:

- mode d'action;
- spectre de l'activité antimicrobienne de la substance;
- identification des espèces bactériennes qui sont naturellement résistantes à l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- concentrations minimales d'inhibition et bactéricides;
- activité de l'antimicrobien dépendante de la durée ou de la concentration ou co-dépendance,
- évaluation de l'activité au foyer d'infection.

Les données pharmacocinétiques à considérer incluent:

- biodisponibilité en fonction de la voie d'administration;
- concentration du médicament vétérinaire antimicrobien au foyer d'infection et distribution dans l'organisme de l'animal traité;
- métabolisme pouvant mener à l'inactivation des médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- voies d'élimination.

Les associations de médicaments vétérinaires antimicrobiens devraient être justifiées compte tenu de:

- la pharmacodynamique (effet additif ou synergique à l'égard de la bactérie cible);
- la pharmacocinétique (maintien des niveaux d'antimicrobiens associés responsables des effets additifs ou synergiques au foyer d'infection tout au long de la période de traitement).

Les données cliniques aptes à confirmer la validité des indications thérapeutiques déclarées et des schémas posologiques établis durant la phase préclinique devraient être produites.

Les critères à appliquer incluent:

- paramètres pour l'évaluation quantitative et qualitative de l'efficacité;
- diversité des cas cliniques rencontrés lors des essais cliniques;
- conformité des protocoles d'essai clinique aux bonnes pratiques cliniques, telles que les directives VICH³;
- admissibilité des cas cliniques étudiés en fonction des critères cliniques et microbiologiques appropriés.

3.3 ÉVALUATION DU POTENTIEL DE SÉLECTION DES MICROORGANISMES RÉSISTANTS PAR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

Les données d'essais précliniques ou cliniques devraient servir, le cas échéant, à l'évaluation du potentiel des microorganismes cibles, des microorganismes d'origine alimentaire et/ou commensaux à développer ou acquérir une résistance.



Une information appropriée devrait être fournie à l'appui d'une évaluation adéquate de l'innocuité des médicaments vétérinaires antimicrobiens dont l'autorisation de mise sur le marché est considérée pour animaux élevés pour l'alimentation humaine. Les autorités réglementaires devraient définir les critères de conduite de ces évaluations et d'interprétation de leurs résultats. Les directives existantes pour les évaluations des risques de résistance aux antimicrobiens, telles que la Directive OIE⁴, peuvent être utilisées pour une information plus complète. Ces évaluations peuvent inclure, entre autres, les types d'information suivants:

- voie et niveau d'exposition humaine aux microorganismes résistants d'origine alimentaire ou autre;
- degré de résistance croisée dans la classe d'antimicrobiens et d'une classe à l'autre;
- niveau de résistance préexistant, si disponible, des pathogènes causant des infections gastro-intestinales chez les humains (détermination de référence);
- concentration de substance active dans les boyaux de l'animal au niveau de dose défini.

3.4 ÉTABLISSEMENT DES DJA (DOSES JOURNALIÈRES ADMISSIBLES), LMR (LIMITES MAXIMALES DES RÉSIDUS) ET DÉLAIS D'ATTENTE RELATIFS AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

Lors de la fixation des DJA et des LMR applicables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, l'évaluation de la sécurité sanitaire devrait inclure, conformément aux directives internationales, la détermination des effets microbiologiques (par exemple, les effets biologiques potentiels sur la flore intestinale humaine) aussi bien pharmacologiques que toxicologiques.

L'établissement, pour chaque agent antimicrobien, d'une dose journalière admissible (DJA) et d'une limite maximale de résidus (LMR) dans les denrées alimentaires concernées (viande, lait, œufs, poisson et miel), devrait être entrepris. Les LMR sont nécessaires si l'on veut que les laboratoires de contrôle officiellement reconnus puissent surveiller l'usage conforme recommandé des médicaments vétérinaires antimicrobiens. Des délais d'attente devraient être fixés pour chaque médicament vétérinaire antimicrobien, de manière à permettre une production alimentaire conforme aux LMR.

Les délais d'attente doivent être définis, pour chaque médicament vétérinaire antimicrobien, en fonction des facteurs suivants:

- la LMR fixée pour le médicament vétérinaire antimicrobien considéré;
- sa forme pharmaceutique;
- les espèces animales ciblées;

⁴ Résistance aux antimicrobiens : méthodologie d'analyse de risques pour l'impact potentiel sur la santé publique des bactéries résistantes aux antimicrobiens d'origine animale, http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003a_r20314.htm



- le schéma posologique et la durée du traitement;
- la voie d'administration.

3.5 RÉDACTION D'UN RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DE CHAQUE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE ANTIMICROBIEN DESTINÉ AUX ANIMAUX ÉLEVÉS POUR L'ALIMENTATION HUMAINE

Ce résumé doit couvrir l'information nécessaire à l'usage approprié des médicaments vétérinaires antimicrobiens. Il représente, pour chaque médicament vétérinaire, la référence officielle quant au contenu de son étiquette et de sa notice. Le résumé doit comprendre les éléments suivants:

- propriétés pharmacologiques;
- espèce animale cible;
- indications thérapeutiques;
- microorganismes cibles;
- dosage et voie d'administration;
- délais d'attente;
- incompatibilités;
- date de péremption;
- sécurité de l'utilisateur;
- précautions particulières avant l'emploi;
- instructions de retour ou élimination appropriée des produits non utilisés ou périmés;
- information relative aux conditions d'usage ayant trait au potentiel de sélection de résistance, aux fins de l'usage prudent du produit;
- classe et ingrédient actif du médicament vétérinaire antimicrobien.

3.6 PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

Une approche structurée devrait être adoptée pour l'investigation et le rapport d'incidence et de prévalence de la résistance. Dans le cadre de ce Code, la priorité devrait être accordée à l'évaluation de la résistance aux antimicrobiens chez les microorganismes d'origine alimentaire.

Pour des raisons d'efficacité, les méthodes d'établissement de ces programmes (techniques de laboratoire, échantillonnage, choix des microorganismes et médicaments vétérinaires antimicrobiens) devraient être harmonisés autant que possible à l'échelle internationale (par exemple, les documents de l'OIE sur «l'harmonisation des programmes nationaux de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux et dans les aliments d'origine animale» http://www.oie.int/fr/publicat/rt/2003/a_r20318.htm et la «normalisation et l'harmonisation des méthodes de laboratoire pour la détection et la quantification de l'antibiorésistance» http://www.oie.int/fr/publicat/rt/2003/a_r20317.htm).

De préférence, la surveillance épidémiologique de la résistance aux antimicrobiens devrait s'accompagner de données sur les quantités de médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés par les vétérinaires et autres utilisateurs



autorisés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine. Ces données pourraient provenir de l'une ou plusieurs des sources suivantes:

- données de production des fabricants;
- importateurs et exportateurs;
- si possible, des données relatives aux usages prévus et réels des fabricants, des distributeurs en gros et au détail, y compris les établissements fabriquant des aliments pour animaux et des registres de prescription vétérinaire;
- des enquêtes des vétérinaires, exploitants agricoles et éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine.

Les autorités réglementaires devraient mettre en place un programme de pharmacovigilance destiné à la surveillance et à la déclaration des réactions indésirables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, y compris en ce qui concerne le manque d'efficacité imputable à la résistance antimicrobienne. L'information recueillie à travers le programme de pharmacovigilance devrait faire partie de la stratégie globale de réduction au minimum de la résistance aux antimicrobiens.

Lorsque l'évaluation des données collectées à partir d'un programme de pharmacovigilance et d'autres programmes de surveillance après autorisation, y compris, le cas échéant, la surveillance ciblée de la résistance aux antimicrobiens, suggère que les conditions d'usage du médicament vétérinaire antimicrobien examiné devrait être révisées, les autorités réglementaires devrait mettre tout en œuvre pour procéder à cette réévaluation.

3.7 DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS UTILISÉS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Dans la mesure du possible, les autorités pertinentes devraient s'assurer que tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine soient:

- prescrits par un vétérinaire ou autre agent compétent autorisé, conformément à la législation nationale ou utilisés dans les conditions stipulées dans la législation nationale;
- fournis exclusivement à travers les réseaux de distribution agréés;
- administrés aux animaux par un vétérinaire, sous le contrôle d'un vétérinaire ou par toute autre personne compétente agréée conformément à la législation nationale; et
- sujets à la tenue de registres appropriés (à la Section 7, Responsabilités des vétérinaires, Dossiers à tenir).

3.8 CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ

La publicité relative aux médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être effectuée de manière conforme aux consignes d'usage prudent et à toutes autres recommandations réglementaires particulières relatives au produit.



Toute la publicité relative aux médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être contrôlée par les autorités pertinentes.

Les autorités devraient vérifier si la publicité relative aux médicaments vétérinaires antimicrobiens:

- est conforme à l'autorisation de mise sur le marché consentie, surtout en ce qui concerne le contenu du résumé des caractéristiques du produit; et
- est conforme à la législation nationale de chaque pays.

3.9 FORMATION DES UTILISATEURS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

Une formation devrait être assurée afin de garantir la sécurité du consommateur d'aliments d'origine animale et de garantir par conséquent la protection de la santé publique. Cette formation devrait concerner toutes les organisations professionnelles pertinentes, les autorités réglementaires, l'industrie pharmaceutique, les facultés de médecine vétérinaire, les instituts de recherche, les associations professionnelles et d'autres utilisateurs agréés, comme les agriculteurs et les éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation humaine. Elle devrait se concentrer sur:

- la sensibilisation aux stratégies de prévention et de gestion de la maladie, en vue de réduire le besoin de prescription de médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- l'information pharmacocinétique et pharmacodynamique pertinente de manière à permettre l'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens par le vétérinaire;
- l'aptitude des médicaments vétérinaires antimicrobiens à sélectionner les microorganismes résistants chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine, susceptibles de poser des problèmes de santé chez les animaux ou les humains; et
- la nécessité du respect des recommandations d'usage responsable et de l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens dans l'élevage d'animaux conformément aux stipulations des autorisations de mise sur le marché et des conseils vétérinaires.

3.10 DÉVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE

Les autorités compétentes devraient encourager la recherche publique et privée pour:

- améliorer la connaissance des mécanismes d'action des antimicrobiens, de manière à optimiser les schémas posologiques et leur efficacité;
- améliorer la connaissance des mécanismes de sélection, d'émergence et de dissémination des gènes marqueurs pour la résistance;
- élaborer des modèles pratiques d'application du concept de l'analyse du risque afin d'évaluer la crainte pour la santé publique précipitée par l'apparition de microorganismes résistants;
- développer plus avant les protocoles de prédiction, durant le processus

d'autorisation, de l'impact de l'usage proposé des médicaments vétérinaires antimicrobiens sur le taux et l'étendue du développement des résistances; et

- élaborer d'autres méthodes de maîtrise des maladies infectieuses.

3.11 COLLECTE ET DESTRUCTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS NON UTILISÉS

Les autorités compétentes devraient élaborer des procédures efficaces de collecte et destruction sans risques des médicaments vétérinaires antimicrobiens périmés ou non utilisés.

4. RESPONSABILITÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE

4.1 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS DESTINÉS AUX ANIMAUX ÉLEVÉS POUR L'ALIMENTATION HUMAINE

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire:

- de fournir toute l'information demandée par l'autorité nationale réglementaire pour permettre l'établissement objectif de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments vétérinaires antimicrobiens; et
- de garantir la qualité de cette information sur la base de la mise en œuvre de procédures, tests et essais conformes aux principes de bonnes pratiques de fabrication, de laboratoire et cliniques.

4.2 MISE SUR LE MARCHÉ ET EXPORTATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

La mise sur le marché de médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être limitée aux produits officiellement approuvés et autorisés, à travers les réseaux de distribution dûment autorisés.

- L'exportation de médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être limitée aux produits conformes aux normes de qualité du pays dans lequel ils ont été produits;
- L'information nécessaire à l'évaluation de la quantité de médicaments vétérinaires antimicrobiens mis sur le marché doit être fournie à l'autorité réglementaire.

4.3 PUBLICITÉ

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de faire la publicité des médicaments vétérinaires antimicrobiens conformément aux dispositions de la Section 3.8. intitulée Contrôle de la publicité et de ne pas faire de publicité pour les antimicrobiens de manière inappropriée directement auprès d'éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation.





4.4 FORMATION

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de participer aux programmes de formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens définis à la Section 3.9.

4.5 RECHERCHE

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de contribuer à l'effort de recherche défini à la Section 3.10.

5. RESPONSABILITÉS DES GROSSISTES ET DES DÉTAILLANTS

Les détaillants ne devraient fournir de médicaments vétérinaires antimicrobiens que sur ordonnance d'un vétérinaire ou d'une autre personne dûment autorisée conformément à la législation et tous les produits devraient être correctement étiquetés.

Les distributeurs devraient inciter au respect des directives nationales sur l'utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens et devraient tenir des registres détaillés de tous les antimicrobiens fournis, conformément aux réglementations nationales, faisant état des éléments suivants:

- date de la fourniture;
- nom du vétérinaire prescripteur;
- nom de l'utilisateur;
- nom du produit;
- numéro de lot;
- quantité fournie.

Les distributeurs devraient participer aux programmes de formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens, comme définis à la Section 3.9.

6. RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES⁵

Il incombe au vétérinaire d'identifier les problèmes d'affection récidivante et d'élaborer d'autres stratégies de prévention et de traitement de l'infection. Ces stratégies peuvent inclure la modification des conditions d'élevage et des programmes de vaccination, si des vaccins sont disponibles.

Le vétérinaire ne devrait prescrire de médicaments vétérinaires antimicrobiens que pour les animaux confiés à ses soins, ce qui veut dire que:

- l'éleveur ou son agent doit lui avoir confié la responsabilité de la santé de l'animal ou du troupeau concerné;
- cette responsabilité est réelle et pas seulement symbolique;

⁵ Dans certaines circonstances, il peut s'agir d'une personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale.



- l'animal, les animaux ou le troupeau concernés doivent avoir été examinés immédiatement avant la prescription et la fourniture; ou
- dans un délai suffisamment récent ou assez souvent pour que le vétérinaire soit personnellement au courant de la condition du ou des animaux ou de l'état de santé actuel du troupeau pour établir son diagnostic et prescrire; et
- le vétérinaire devrait tenir un dossier clinique du ou des animaux ou du troupeau.

Il est recommandé aux organisations professionnelles vétérinaires de donner à leurs membres des directives cliniques pratiques, par espèce, pour assurer une utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens.

Les médicaments vétérinaires antimicrobiens ne doivent être utilisés que s'ils sont nécessaires et d'une manière appropriée:

- Toute prescription de médicaments vétérinaires antimicrobiens doit préciser le régime thérapeutique, la dose, l'intervalle entre les doses, la durée du traitement, le délai d'attente et la quantité de médicament à fournir suivant la dose, le nombre et le poids des animaux à traiter;
- Tous les médicaments devraient être prescrits et utilisés conformément aux conditions stipulées dans la législation nationale.

Dans la pratique, l'usage approprié des médicaments vétérinaires antimicrobiens relève d'une décision clinique qui devrait reposer sur l'expérience et l'expertise locale du vétérinaire prescripteur et sur un diagnostic précis, fondé sur des procédures adéquates. Il peut arriver qu'un groupe d'animaux, éventuellement exposés à des pathogènes, doivent être traités sans recours à un diagnostic précis, ni essai de sensibilité antimicrobienne, afin de prévenir l'apparition d'une affection clinique ou pour des raisons de bien-être des animaux.

Détermination du choix d'un médicament vétérinaire antimicrobien en fonction de:

- l'efficacité escomptée du traitement, sur la base:
 - de l'expérience clinique du vétérinaire;
 - du spectre d'activité antimicrobienne eu égard aux pathogènes considérés;
 - des antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage, en ce qui concerne plus particulièrement les profils de résistance antimicrobienne des pathogènes en cause. Idéalement, les profils antimicrobiens devraient être établis avant le début du traitement. En cas d'échec du traitement antimicrobien de première intention ou en cas de rechute, le médicament vétérinaire antimicrobien de second recours devrait être déterminé en fonction des résultats d'analyses microbiologiques;
 - de la voie d'administration appropriée;
 - des résultats du traitement initial;
 - de la pharmacocinétique/distribution tissulaire connue de manière à s'assurer que le médicament vétérinaire antimicrobien sélectionné agit sur le foyer d'infection;
 - du pronostic.



- La nécessité de réduire au minimum l'impact négatif sur la santé de l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens sur la base:
 - du choix du spectre d'activité du médicament vétérinaire antimicrobien;
 - du ciblage de microorganismes spécifiques;
 - des sensibilités connues ou prévisibles d'après l'essai de sensibilité antimicrobienne;
 - des schémas de posologie optimisés;
 - de l'association efficace de plusieurs médicaments vétérinaires antimicrobiens;
 - de l'importance des médicaments antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire; et
 - de la voie d'administration.

Si les conditions d'utilisation indiquées sur l'étiquette permettent une certaine souplesse, le vétérinaire devrait envisager un régime thérapeutique suffisamment long pour permettre la guérison effective de l'animal, mais suffisamment bref pour limiter la sélection de résistances dans les microorganismes d'origine alimentaire et/ou commensaux.

6.1 UTILISATION NON INDIQUÉE SUR L'ÉTIQUETTE DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

L'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'un médicament vétérinaire antimicrobien peut être autorisée lorsque les circonstances le justifient et devrait être conforme à la législation nationale en vigueur concernant, notamment, les délais d'attente administratifs pertinents. Il incombe au vétérinaire de définir en l'occurrence les conditions d'un usage responsable concernant le régime thérapeutique, la voie d'administration et la durée du traitement. L'usage non thérapeutique des antimicrobiens ne devrait pas être autorisé.

6.2 REGISTRES À TENIR

Des registres des médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés doivent être tenus conformément à la législation nationale applicable⁶.

Plus précisément, en vue du contrôle de la résistance aux antimicrobiens, les vétérinaires devraient:

- enregistrer les résultats des essais de sensibilité antimicrobienne;
- étudier les réactions indésirables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, y compris le manque d'efficacité dû à la résistance, et les signaler aux autorités réglementaires.

Les vétérinaires devraient également examiner régulièrement les registres sur l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens tenus par l'exploitant, afin de contrôler que leurs directives ont bien été suivies.

⁶ Les vétérinaires peuvent aussi se référer au *Directives pour la conception et la mise en oeuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments (CAC/GL 71-2009)*.



6.3 FORMATION

Les organisations professionnelles vétérinaires devraient participer aux programmes de formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens définis à la Section 3.9.

7. RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS

Il incombe aux éleveurs de prévenir les épizooties et de mettre en œuvre des programmes de santé et de bien-être des animaux sur leur exploitation. Ils peuvent, le cas échéant, faire appel à leur vétérinaire ou à toute autre personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale. Tous les intervenants dans l'élevage d'animaux élevés pour l'alimentation humaine ont leur rôle à jouer dans une utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens.

Il incombe aux éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine:

- de n'utiliser de médicaments vétérinaires antimicrobiens que lorsqu'ils sont nécessaires et pas en remplacement de bonnes pratiques de gestion et d'hygiène d'exploitation ou d'autres méthodes de prévention de la maladie telles que la vaccination;
- de dresser avec le vétérinaire concerné un plan de santé définissant les mesures préventives à prendre (plan de prévention des mastites, programmes d'élimination des vers et de vaccination, etc.);
- d'administrer les médicaments vétérinaires antimicrobiens à l'espèce animale appropriée, aux fins et aux doses indiquées sur les étiquettes approuvées et conformément à la prescription, aux instructions de l'étiquette ou aux directives d'un vétérinaire connaissant les animaux et l'exploitation;
- d'isoler les animaux malades et de se débarrasser très rapidement des animaux morts ou mourants dans des conditions approuvées par les autorités compétentes;
- d'observer les conditions de conservation des médicaments vétérinaires antimicrobiens conformément à l'étiquette approuvée du produit;
- de respecter les conditions d'hygiène relatives aux contacts entre les personnes (vétérinaires, éleveurs, propriétaires, enfants) et les animaux traités;
- d'observer les délais d'attente recommandés pour assurer l'absence dans les aliments d'origine animale de niveaux de résidus susceptibles de présenter un risque pour le consommateur;
- de ne pas utiliser de médicaments vétérinaires antimicrobiens périmés et de se débarrasser de tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens inutilisés, conformément aux dispositions figurant sur l'étiquette du produit;
- d'informer le vétérinaire responsable de l'unité des problèmes de rechute;



- de conserver tous les dossiers de laboratoire des tests bactériologiques et essais de sensibilité si l'autorité réglementaire nationale l'exige. Ces dossiers devraient être mis à la disposition du vétérinaire chargé du traitement des animaux, de manière à optimiser l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens dans l'unité;
- de tenir des registres de tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens utilisés indiquant les:
 - nom du médicament vétérinaire antimicrobien/ de la substance active et numéro de lot;
 - nom du fournisseur;
 - date d'administration;
 - identification de l'animal ou du groupe d'animaux auquel le médicament vétérinaire antimicrobien a été administré;
 - conditions cliniques traitées;
 - quantité d'agent antimicrobien administrée;
 - délais d'attente;
 - résultats des analyses de laboratoire;
 - résultat du traitement;
 - nom du vétérinaire prescripteur ou de toute autre personne dûment formée et autorisée à cet effet conformément à la législation nationale.
- de garantir une gestion saine des déchets d'origine animale et d'autres matériaux afin d'éviter la propagation des agents microbiens et des déterminants de la résistance dans l'environnement;
- de prévenir tout contact inutile avec des bactéries résistantes, ainsi que leur transmission à l'ensemble du personnel, y compris aux ouvriers agricoles.
- d'aider les autorités compétentes dans le cadre de programmes de surveillance liés à la résistance aux antimicrobiens.

8. CONCLUSIONS

Les médicaments vétérinaires antimicrobiens sont extrêmement utiles au contrôle d'un grand nombre de maladies infectieuses chez l'animal comme chez l'homme. Il est absolument essentiel que tous les pays mettent en place des systèmes appropriés pour assurer, d'une part, la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, la prescription, la fourniture et l'usage responsables des médicaments vétérinaires antimicrobiens et, d'autre part, le contrôle adéquat de ces systèmes.

Le présent document définit le cadre à mettre en place par les pays, conformément à leurs possibilités, mais dans un délai raisonnable. Une approche progressive pourrait convenir à certains pays, afin d'assurer la mise en œuvre adéquate de tous les aspects abordés dans ce document.

La disponibilité continue de médicaments vétérinaires antimicrobiens, essentiels au bien-être et à la santé des animaux et, par conséquent, à celle des

hommes, dépendra en fin de compte de l'usage responsable de ces produits par tous les participants aux processus d'autorisation, de production, de contrôle, de distribution et d'usage des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine.





¹ A. Franklin, J. Acar, F. Anthony, R. Gupta †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, D.G. White, H. C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food*. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 20 (3), 859-870.
http://www.oie.int/fr/publicat/rt/2003/f_r20318.htm

² D.G. White, J. Acar, F. Anthony, A. Franklin, R. Gupta, †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, H. C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: standardization and harmonization of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance*. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2001, 20 (3), 849-858.
http://www.oie.int/fr/publicat/rt/2003/f_r20317.htm



Médicament vétérinaire antimicrobien

On appelle « médicaments vétérinaires antimicrobiens » des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui affichent une activité antimicrobienne (en tuant ou en inhibant la prolifération des microorganismes). Lorsque les coccidiostats ont une activité antibactérienne, ils doivent être considérés comme des médicaments vétérinaires antimicrobiens, sauf si cela est contraire à la législation nationale.

Traitement de la maladie / usage thérapeutique

Par «traitement/usage thérapeutique», on entend l'usage d'un ou plusieurs antimicrobiens dans le but spécifique de traiter un ou des animaux présentant une maladie infectieuse cliniquement diagnostiquée.

Prévention de la maladie /usage prophylactique

Par «prévention/usage prophylactique», on entend l'usage d'un ou plusieurs antimicrobiens chez des animaux sains considérés comme étant soumis à un risque d'infection ou avant que la maladie infectieuse clinique ne se déclare. Ce traitement inclut:

- le contrôle de la propagation de l'infection cliniquement diagnostiquée identifiée au sein d'un groupe d'animaux; et
- la prévention d'une maladie infectieuse qui n'a pas encore été cliniquement diagnostiquée.

Stimulation de la croissance

Par «stimulation de la croissance», on entend l'usage de substances antimicrobiennes pour accroître le gain de poids et/ou l'efficacité de l'alimentation des animaux par un moyen autre que purement nutritionnel. Le terme ne s'applique PAS à l'usage d'antimicrobiens dans le but de traiter, contrôler ou prévenir des maladies infectieuses, même lorsqu'une stimulation de la croissance accidentelle est obtenue.



Las denominaciones empleadas en este producto informativo y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ni de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), juicio alguno sobre la condición jurídica o nivel de desarrollo de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo. La mención de empresas o productos de fabricantes en particular, estén o no patentados, no implica que la OMS o la FAO los aprueben o recomienden de preferencia a otros de naturaleza similar que no se mencionan. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula. La OMS y la FAO han adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OMS o la FAO podrán ser consideradas responsables de daño alguno causado por su utilización. Las opiniones expresadas en este producto informativo son las de sus autores, y no reflejan necesariamente los puntos de vista o políticas de la OMS o la FAO.

© OMS y FAO, 2015

Se reservan todos los derechos. La OMS y la FAO fomentan el uso, la reproducción y la difusión del material contenido en este producto informativo. Salvo que se indique lo contrario, se podrá copiar, descargar e imprimir el material con fines de estudio privado, investigación y docencia, o para su uso en productos o servicios no comerciales, siempre que se reconozca de forma adecuada a la OMS y a la FAO como la fuente y titulares de los derechos de autor y que ello no implique en modo alguno que la OMS y la FAO aprueban los puntos de vista, productos o servicios de los usuarios.

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS –ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales– deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Todas las solicitudes relativas a la traducción y los derechos de adaptación así como a la reventa y otros derechos de uso comercial de los productos informativos de la FAO deberán dirigirse a www.fao.org/contact-us/licence-request o a copyright@fao.org.

Los productos de información de la FAO están disponibles en el sitio web de la Organización (www.fao.org/publications) y pueden adquirirse mediante solicitud por correo electrónico a publications-sales@fao.org.



*Textos del Codex
sobre la resistencia
a los antimicrobianos
transmitida
por los alimentos*

Esta publicación especial ha sido elaborada como apoyo al Plan de Acción Global para la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) que la OMS está llevando a cabo en colaboración con la FAO y la OIE.

La publicación recoge los dos textos específicos del Codex sobre resistencia RAM transmitida por los alimentos:

❁ *Directrices para el análisis de riesgos de resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos (CAC/GL 77-2011)*

Página 151

y

❁❁ *Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos (CAC/RCP 61-2005)*

Página 199



Directrices
para el análisis
de riesgos
de resistencia a
los antimicrobianos
transmitida por
los alimentos

CAC/GL 77-2011
Adoptadas en 2011





155	<i>Siglas</i>
157	1. Introducción
159	2. Ámbito de aplicación
160	3. Definiciones
161	4. Principios generales para el análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
164	5. Marco para el análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
164	6. Actividades preliminares de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
164	6.1 Identificación de un problema de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM
164	6.2 Elaboración de un perfil del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
166	6.3 Clasificación de los problemas de inocuidad alimentaria y determinación de prioridades para la evaluación y gestión de riesgos
166	6.4 Establecimiento de los objetivos preliminares de la gestión del riesgo
166	6.5 Establecimiento de una política de evaluación del riesgo
166	6.6 Encargo de una evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
167	7. Evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
167	7.1 Fuentes de información
168	7.2 Proceso de evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
169	7.3 Identificación del peligro
169	7.4 Evaluación de la exposición
172	7.5 Caracterización del peligro
173	7.6 Caracterización del riesgo



- 175 **8. Gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos**
- 176 8.1 Examen de los resultados de la evaluación de riesgos de RAM transmitida por los alimentos
- 176 8.2 Determinación de las opciones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 177 8.3 Evaluación de las opciones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 181 8.4 Selección de opciones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 181 8.5 Aplicación de decisiones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 181 8.6 Seguimiento y examen de las medidas de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 182 **9. Vigilancia del uso de los agentes antimicrobianos, los microorganismos resistentes a estos y los determinantes de resistencia**
- 183 **10. Comunicación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos**
- 184 10.1 La comunicación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos como instrumento de gestión del riesgo
- 186 *Apéndice 1*
Elementos propuestos para su consideración en un perfil del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 189 *Apéndice 2*
Elementos propuestos para su consideración en una evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos
- 194 *Apéndice 3*
Ejemplos de evaluación cualitativa del riesgo de RAM transmitida por los alimentos

SIGLAS

APPCC	Análisis de peligros y de puntos críticos de control
BPF	Buenas prácticas de fabricación
BPH	Buenas prácticas de higiene
BPV	Buenas prácticas veterinarias
CAC/GL	Comisión del Codex Alimentarius/Directrices
CAC/RCP	Comisión del Codex Alimentarius/Código de prácticas
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CR	Criterio de rendimiento
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
NAP	Nivel apropiado de protección
OGR	Opción para la gestión del riesgo
OIA	Objetivo de inocuidad de los alimentos
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMC/MSF	Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias
OR	Objetivo de rendimiento
RAM	Resistencia a los antimicrobianos / resistente(s) a los antimicrobianos





1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM, utilizado también como equivalente de “resistente a los antimicrobianos en este documento) constituye un importante motivo de preocupación mundial en el ámbito de la salud pública y un problema para la inocuidad de los alimentos. Cuando los patógenos se hacen resistentes a los agentes antimicrobianos, pueden ser más peligrosos para la salud humana a causa de un posible fracaso de los tratamientos, de la pérdida de opciones para los tratamientos y de la mayor probabilidad y gravedad de las enfermedades. Los problemas relacionados con la RAM están intrínsecamente relacionados con el uso de antimicrobianos en cualquier ámbito, lo que comprende los usos humanos y no humanos. El uso de agentes antimicrobianos en animales/cultivos destinados a la producción de alimentos constituye un factor potencialmente importante de riesgo de selección y propagación a los seres humanos de microorganismos resistentes y determinantes de RAM a partir de dichos cultivos/animales a través del consumo de alimentos.

De acuerdo con los principios del Codex, la evaluación de riesgos es una herramienta esencial con el fin de evaluar los riesgos generales para la salud humana que representan los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos, así como para determinar las estrategias apropiadas de gestión del riesgo a fin de controlar tales riesgos. A lo largo de la década pasada, se han producido novedades importantes con respecto al uso de planteamientos de análisis de riesgo al abordar la RAM. Una serie de consultas con expertos de la FAO, la OIE y la OMS sobre la RAM han conducido a un consenso sobre el hecho de que los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos constituyen posibles peligros microbiológicos para la inocuidad de los alimentos. Por consiguiente, se ha enfatizado la necesidad de desarrollar una estrategia estructurada y coordinada para analizar el riesgo de la RAM^{1,2,3,4}. Las directrices de la OMS, la FAO y la OIE sobre el análisis de riesgo proporcionan enfoques amplios y estructurados para abordar el posible efecto

¹ FAO/OIE/OMS. 2003. Primer Seminario Conjunto de Expertos organizado por la FAO, la OIE y la OMS sobre Uso no Humano de Antimicrobianos y Resistencia a los Antimicrobianos: Evaluación científica, Ginebra (Suiza), 1 al 5 de diciembre de 2003. <http://www.who.int/foodsafety/micro/meetings/nov2003/en/>

² FAO/OIE/OMS. 2004. Segundo Seminario Conjunto de Expertos organizado por la FAO, la OIE y la OMS sobre Uso no Humano de Antimicrobianos y Resistencia a los Antimicrobianos: Opciones de gestión,



sobre la salud pública de los microorganismos RAM de origen animal a través de los alimentos^{5,6}. Sin embargo, se consideró necesario un marco consolidado específico para el análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debido a la complejidad biológica de la RAM, a los aspectos multidisciplinarios de la RAM dentro de toda la cadena desde la producción hasta el consumo y a la necesidad de determinar estrategias apropiadas de gestión del riesgo.

Más concretamente, en estas directrices se proporciona un marco estructurado para el análisis de riesgo con el fin de abordar los riesgos para la salud humana asociados con la presencia en alimentos y piensos (incluida la acuicultura), y la transmisión a través de alimentos y piensos, de microorganismos o de determinantes de RAM vinculados con el uso no humano de agentes antimicrobianos.

La fase inicial del marco de gestión de riesgos consiste en un grupo de tareas colectivamente conocidas como "actividades preliminares de gestión del riesgo", que realizan los gestores del riesgo. Estas permiten al gestor del riesgo decidir qué medidas debe adoptar. Puede que sea oportuno establecer una política de evaluación de riesgos y encargar tal evaluación, o bien adoptar otras medidas apropiadas. Si se decide encargar una evaluación del riesgo, las actividades preliminares de gestión del riesgo proporcionarán una parte de la información básica que necesitará el evaluador. Las etapas posteriores del marco de análisis de riesgos comprenden la identificación, evaluación, selección y ejecución de las medidas adecuadas de gestión del riesgo con el fin de reducir al mínimo (si es necesario) y contener los riesgos señalados para la salud humana. Los gestores de riesgos tienen la responsabilidad de verificar que las medidas de gestión del riesgo aplicadas estén dando los resultados previstos, que las consecuencias no intencionales de dichas medidas sean limitadas y que se puedan alcanzar las metas de la gestión de riesgos. Una buena comunicación entre los evaluadores, los gestores del riesgo y otras partes interesadas, es esencial para un análisis de riesgos transparente y fundado.

En estas directrices se exponen los componentes del análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos en orden cronológico del proceso de análisis del riesgo. Para mayor facilidad de lectura, las secciones sobre "Comunicación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos" y sobre "Vigilancia del uso de los agentes antimicrobianos, los microorganismos resistentes a estos y los

Oslo (Noruega), 15-18 de marzo de 2004 (informe disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/mar04/en/index.html>)

³ FAO/OIE/OMS. 2006. Consulta de expertos de la FAO, la OMS y la OIE sobre la utilización de antimicrobianos en la acuicultura y la resistencia a los antimicrobianos (Seúl, República de Corea, 13-16 de junio de 2006). ftp://ftp.fao.org/ag/agn/food/aquaculture_rep_13_16june2006.pdf

⁴ FAO/OIE/OMS. 2008. Reunión conjunta de expertos organizada por la FAO, la OMS y la OIE sobre Antimicrobianos de Importancia Crítica, informe de la reunión de expertos de la FAO, la OMS y la OIE, FAO, Roma, (Italia), 26 al 30 de noviembre de 2007. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/i0204e/i0204e00.pdf>

⁵ FAO/OMS. 2006. Food safety risk analysis: a guide for national safety authorities. (Estudios de la FAO sobre alimentación y nutrición, n.º 87). <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/ao822e/ao822e00.pdf>

⁶ OIE. Código Sanitario para los Animales Terrestres (Sección sobre salud pública veterinaria) http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_sommaire.htm



determinantes de resistencia” se han situado al final del documento, ya que se reconoce que las actividades indicadas en estas secciones son pertinentes a lo largo de todo el proceso.

Este documento se debería leer conjuntamente con los *Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos por los gobiernos* (CAC/GL 62-2007), los *Principios y directrices para la aplicación de la evaluación de riesgos microbiológicos* (CAC/GL 30-1999), los *Principios y directrices para la aplicación de la gestión de riesgos microbiológicos (GRM)* (CAC/GL 63-2007), el *Código de prácticas para reducir al mínimo y contener la resistencia a los antimicrobianos* (CAC/RCP 61-2005), el *Código de prácticas de higiene para la carne* (CAC/RCP 58-2005), el *Código de prácticas de higiene para la leche y los productos lácteos* (CAC/RCP 57-2004) y el *Código de prácticas de higiene para los huevos y los productos de huevo* (CAC/RCP 15-1976). El análisis de riesgos de la RAM en los piensos también puede tener en cuenta el *Código de prácticas sobre buena alimentación animal* (CAC/RCP 54-2004), así como las Repercusiones de la alimentación animal sobre la inocuidad de los alimentos⁷ y los capítulos del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE relacionados con el control de la RAM⁶.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito de aplicación de estas directrices es el suministro de una orientación con base científica acerca de los procesos y la metodología para el análisis de riesgos y su aplicación a la RAM transmitida por los alimentos en relación con los usos no humanos de agentes antimicrobianos. Su propósito es abordar los riesgos para la salud humana asociados con la presencia en alimentos y piensos (incluida la acuicultura) y la transmisión a través de los mismos de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y determinantes de RAM, mediante un asesoramiento sobre las actividades de gestión del riesgo apropiadas a fin de reducir tales riesgos. Asimismo, las directrices abordarán riesgos asociados con los diferentes campos en que se usan agentes antimicrobianos, tales como las aplicaciones veterinarias, la protección fitosanitaria o la elaboración de alimentos.

Los siguientes aspectos relacionados con los agentes antimicrobianos quedan fuera del ámbito de aplicación del presente documento, ya que existen al respecto directrices del Codex u otras directrices internacionalmente reconocidas: residuos de agentes antimicrobianos en alimentos; genes marcadores de la RAM en plantas y microorganismos de ADN recombinante⁸; microorganismos

⁷ FAO/OMS. 2008. Animal Feed Impact on Food Safety Report of the FAO/WHO Expert Meeting FAO Headquarters, Rome 8-12 October 2007. <http://ftp.fao.org/docrep/fao/010/a1507e/a1507e00.pdf>

⁸ La evaluación de la inocuidad de los alimentos en el uso de genes marcadores resistentes a los antimicrobianos en plantas de ADN recombinante se aborda en el proyecto de *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante* (CAC/GL 45-2003).



no modificados genéticamente (por ejemplo, cultivos iniciadores) agregados intencionalmente al alimento con fines tecnológicos⁹; y ciertos ingredientes de los alimentos que podrían contener genes de RAM, tales como los probióticos¹⁰.

3. DEFINICIONES

Las definiciones siguientes se incluyen para establecer una comprensión común de los términos que se emplean en este documento. Las definiciones presentadas en el *Manual de procedimiento del Codex* y en los *Principios y directrices para la aplicación de la evaluación de riesgos microbiológicos* (CAC/IGL 30-1999) son aplicables a este documento.

Animales destinados a la producción de alimentos – Animales que se crían con el propósito de proporcionar alimento a los seres humanos.

Antimicrobianos (agentes antimicrobianos) – Cualquier sustancia de origen natural, semisintético o sintético que en concentraciones *in vivo* mata microorganismos o inhibe su crecimiento al interactuar con un objeto específico.

Clase de antimicrobianos – Agentes antimicrobianos con estructuras moleculares relacionadas, a menudo con un modo de acción similar debido a la interacción con un objetivo similar y por ende sujeto a un mecanismo de resistencia similar. A menudo surgen variaciones en las propiedades de los agentes antimicrobianos dentro de una misma clase como resultado de la presencia de diferentes sustituciones moleculares, que confieren varias actividades intrínsecas o diversos patrones de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Comensal – Microorganismos que participan en una relación simbiótica en la que una especie obtiene alguna ventaja mientras la otra se mantiene inafectada. En general, los microorganismos comensales se consideran no patógenos en su hábitat normal pero, en caso de estar presentes, en determinadas circunstancias pueden transformarse en patógenos oportunistas.

Corresistencia – Capacidad de un microorganismo para multiplicarse o sobrevivir en presencia de diferentes clases de antimicrobianos, gracias a la posesión de diversos mecanismos de resistencia".

Criterios interpretativos – Se trata de valores específicos tales como las concentraciones mínimas inhibitorias o el diámetro de la zona de inhibición, con

⁸ La evaluación de la inocuidad de los alimentos en el uso de genes marcadores resistentes a los antimicrobianos en plantas de ADN recombinante se aborda en el proyecto de *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante* (CAC/IGL 45-2003).

⁹ La evaluación de la inocuidad de los alimentos en el uso de genes marcadores resistentes a los antimicrobianos en microorganismos de ADN recombinante se aborda en las *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante* (CAC/IGL 46-2003).

¹⁰ La evaluación de la inocuidad de los alimentos referente al uso de probióticos se aborda en el Informe de un Grupo de trabajo de la FAO y la OMS sobre la redacción de directrices para la evaluación de los probióticos en los alimentos (FAO/OMS, 2002).



arreglo a los cuales las bacterias pueden clasificarse como “susceptibles”, “intermedias” o “resistentes”.

Determinante de resistencia a los antimicrobianos – La codificación del elemento o elementos genéticos que permiten que los microorganismos resistan los efectos de un antimicrobiano. Están ubicados en cromosomas o fuera de los mismos, y pueden estar asociados con elementos genéticos móviles tales como los plásmidos, los integrones o los transposones, permitiendo de esta manera la transmisión horizontal de cepas resistentes a cepas susceptibles.

Efecto adverso para la salud – Un resultado no deseable o no querido en los humanos. En este documento, el concepto hace referencia a las infecciones humanas (o su frecuencia), causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos y determinantes de resistencia a los mismos presentes en alimentos o captados a través de alimentos de origen animal o vegetal, así como por la mayor frecuencia de infecciones y fracasos de los tratamientos, la pérdida de opciones de tratamiento y la mayor gravedad de las infecciones manifestadas por la duración prolongada de la enfermedad, hospitalizaciones más prolongadas y aumento de la mortalidad.

Opción de gestión del riesgo (OGR) – Una medida específica que se podría aplicar para mitigar el riesgo en distintos puntos de control a lo largo de una cadena que comprende desde la producción hasta el consumo de los alimentos.

Patógeno transmitido por los alimentos – Un patógeno presente en los alimentos que puede causar enfermedad o afecciones a los seres humanos por el consumo de alimentos contaminados con dicho patógeno y/o los productos biológicos del mismo.

Patógeno – Un microorganismo que puede causar una infección, afección o enfermedad.

Resistencia a los antimicrobianos (RAM) – La capacidad de un microorganismo de multiplicarse o persistir en presencia de una mayor cantidad de agente antimicrobiano con relación al homólogo susceptible de la misma especie⁹.

Resistencia cruzada – Capacidad de un microorganismo para multiplicarse o sobrevivir en presencia de otros miembros de una clase determinada de agentes antimicrobianos, o de distintas clases gracias a un mecanismo común de resistencia.

Uso no previsto o distinto del indicado en la etiqueta – El uso de un agente antimicrobiano que no se ajusta a las indicaciones de la etiqueta aprobada del producto.

4. PRINCIPIOS GENERALES PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Los *Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos aplicables por los gobiernos* (CAC/GL 62-2007) se deberán aplicar a todos los aspectos del análisis de riesgos de RAM transmitida por los alimentos.



A continuación figuran los principios generales relacionados específicamente con el análisis del riesgo de RAM:

Principio 1: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería considerar el efecto de la RAM sobre la salud humana que se deriva de los usos no humanos de antimicrobianos.

Principio 2: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería considerar la selección y diseminación de esta a lo largo de la cadena que va desde la producción hasta el consumo de alimentos.

Principio 3: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería considerar los documentos internacionales pertinentes (por ejemplo, las recomendaciones de la Reunión conjunta FAO/OMS/OIE de expertos sobre antimicrobianos de importancia crítica) a fin de establecer prioridades para las actividades de evaluación y/o de gestión de riesgos.

Principio 4: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería considerar las diferencias nacionales y regionales en el uso de agentes antimicrobianos, la exposición humana, la prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por los alimentos y determinantes de tal resistencia, así como las opciones de gestión del riesgo disponibles.

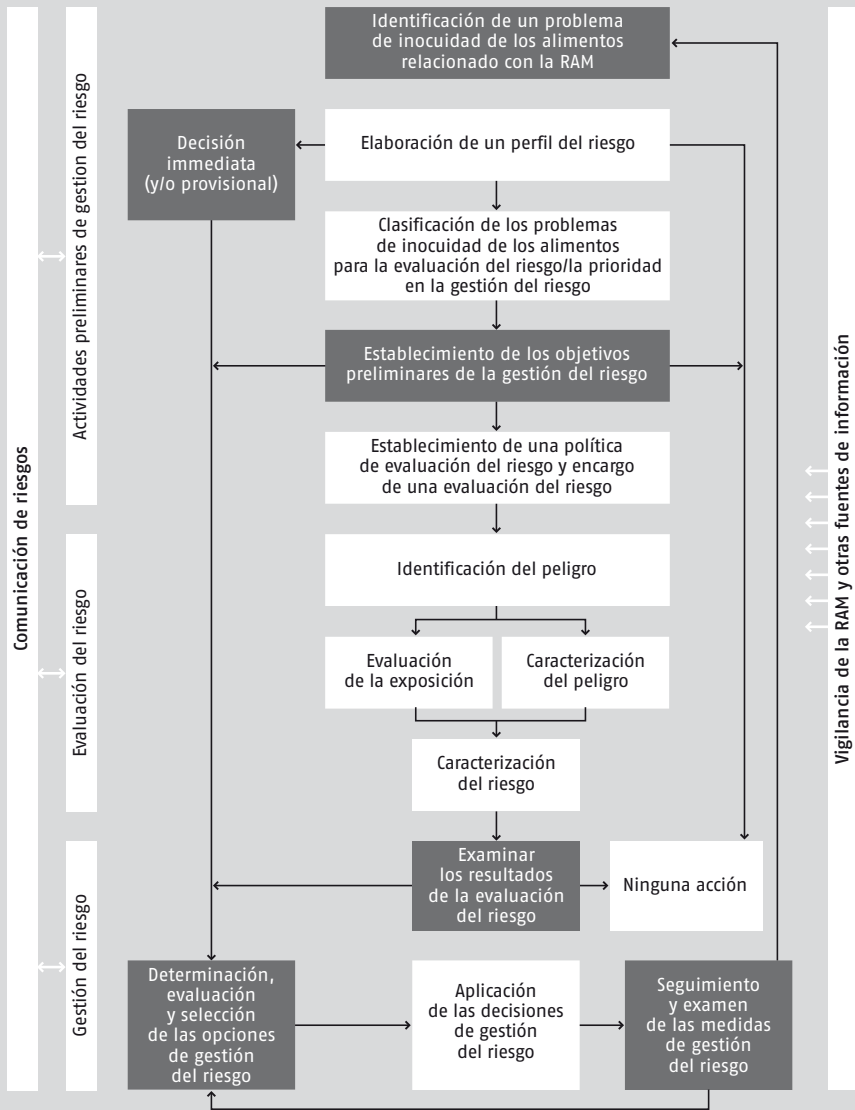
Principio 5: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería basarse en los *Principios y directrices para la aplicación de la evaluación de riesgos microbiológicos* (CAC/GL 30-1999) y los *Principios y directrices para la aplicación de la gestión de riesgos microbiológicos* (CAC/GL 63-2007) y considerar también los factores relativos a la susceptibilidad del microorganismo o microorganismos en cuestión a los antimicrobianos, así como las consecuencias que provoca para el tratamiento de las enfermedades humanas la exposición a los microorganismos resistentes a dichas sustancias.

Principio 6: El análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos debería centrarse en combinaciones claramente definidas de producto, microorganismos resistentes a los antimicrobianos/ determinantes de resistencia y el agente antimicrobiano ante el cual esta se expresa, teniendo en cuenta la coexistencia y la resistencia cruzada en ciertas situaciones.

Principio 7: El seguimiento y vigilancia del uso de agentes antimicrobianos y la prevalencia de microorganismos resistentes y determinantes de resistencia a dichas sustancias son decisivos para evaluar y determinar la efectividad de las medidas de gestión del riesgo aplicadas y proveer información a todos los niveles del análisis de riesgos.

Principio 8: La evaluación de las opciones aplicables antes de la cosecha para la gestión de riesgos de RAM transmitida por los alimentos debería incluir, siempre que sea apropiado, aquellos aspectos relacionados con la salud animal que revistan interés para la inocuidad de los alimentos. Al considerar tales cuestiones en el análisis de riesgos de RAM transmitida por alimentos se deben tomar en cuenta las normas pertinentes de la OIE.

Figura 1. Marco para el análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos



Nota: Los recuadros en gris destacan los principales puntos de adopción de decisiones en el marco del análisis de riesgos de RAM transmitida por los alimentos.



5. MARCO PARA EL ANÁLISIS DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

La Figura 1 ofrece un panorama del marco para el análisis de riesgos de RAM transmitida por los alimentos tal como se presenta en este documento. El diagrama tiene por objeto ayudar a los gestores de riesgos al indicar los puntos de adopción de decisiones y situar en relación recíproca los componentes del análisis de riesgo, por ejemplo: i) el establecimiento de la secuencia de las etapas incluidas entre las actividades preliminares de gestión del riesgo; ii) los distintos pasos de la realización de una evaluación de riesgos; iii) el proceso que debe seguirse para la determinación, evaluación, selección, aplicación, seguimiento y examen de las opciones de gestión del riesgo, y iv) los elementos y actividades utilizados a lo largo de todo el proceso, incluidas la comunicación del riesgo y la vigilancia del uso de agentes antimicrobianos y de la RAM. La vigilancia no constituye un componente convencional del análisis de riesgo; sin embargo se considera como parte integrante de cada etapa en el análisis de riesgos de RAM transmitida por los alimentos.

6. ACTIVIDADES PRELIMINARES DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Un posible problema de inocuidad de los alimentos surge cuando microorganismos resistentes a los antimicrobianos o determinantes de resistencia están presentes o son transmitidos a los seres humanos a partir de los alimentos. La exposición por los alimentos a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia puede tener efectos adversos para la salud humana. El gestor de riesgos inicia el proceso de gestión de riesgos, que comienza con actividades preliminares dirigidas a determinar el ámbito y la magnitud del problema de inocuidad de los alimentos y, según corresponda, comenzar las actividades de gestión del riesgo señalado.

6.1 IDENTIFICACIÓN DE UN PROBLEMA DE INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS RELACIONADO CON LA RAM

Esta es la fase inicial en la cual los gestores del riesgo identifican y describen brevemente el problema de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM, es decir, la combinación definida de los peligros o los determinantes, los agentes antimicrobianos ante los que se manifiesta resistencia y el producto en el que se señala el peligro. Los problemas de inocuidad de los alimentos relacionados con la resistencia a los antimicrobianos pueden identificarse sobre la base de información procedente de una variedad de fuentes, según se describe en sección 7.1.

6.2 ELABORACIÓN DE UN PERFIL DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

El perfil del riesgo de RAM transmitida por los alimentos es una descripción de un problema de inocuidad de los alimentos y su contexto. Presenta de una forma



concisa el estado actual de los conocimientos relacionados con el problema en cuestión, describe las medidas de control en vigor y las opciones de gestión de riesgos que se hayan determinado hasta la fecha, así como el contexto de la política sobre inocuidad de los alimentos que influirá en las posibles medidas futuras. Cabe destacar que el perfil del riesgo es un ejercicio de determinación del alcance del problema con el propósito de describir y definir los factores pertinentes que pueden influir en el riesgo que se deriva del peligro en cuestión, y no pretende ser una versión abreviada de una evaluación de riesgos. El perfil del riesgo lo elabora habitualmente personal con conocimientos científicos específicos sobre el problema concreto de inocuidad de los alimentos, así como de las técnicas de evaluación del riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Se debería consultar a las partes interesadas que estén familiarizadas con la cadena de producción pertinente y con las técnicas de producción conexas.

La profundidad y amplitud del perfil del riesgo de RAM pueden variar dependiendo de las necesidades de los gestores de riesgos y de la complejidad y urgencia del problema de inocuidad de los alimentos. En el Apéndice 1 de este documento figura una lista de elementos por considerar en un perfil del riesgo de RAM transmitida por los alimentos. Pueden hallarse más elementos del perfil de riesgo en los *Principios y directrices para la aplicación de la gestión de riesgos microbiológicos (GRM)* (CAC/GL 63-2007). Además, es importante considerar las listas de antimicrobianos de importancia crítica elaboradas por organizaciones internacionales y autoridades nacionales o regionales (p. ej., véase el informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS/OIE de Expertos sobre Antimicrobianos de Importancia Crítica, Roma, 2008¹¹).

El estudio de la información proporcionada en el perfil del riesgo podría resultar en opciones que lleven a una serie de decisiones iniciales, tales como la determinación de que no se necesita tomar medidas adicionales, el encargo de una evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos, el establecimiento de vías adicionales de recopilación de información o la aplicación una gestión inmediata de la mitigación del riesgo.

Cuando haya pruebas de que existe un riesgo para la salud humana pero los datos científicos sean insuficientes o estén incompletos, podría ser apropiado que los gestores de riesgos tomen una decisión provisional mientras obtienen información adicional que pudiera informar y, de ser necesario, modificar la decisión provisional. En esos casos, la naturaleza provisional de la decisión debería comunicarse a todos los interesados y debería definirse el plazo o las circunstancias bajo las cuales se reconsiderará la decisión provisional (p. ej., reconsideración después de terminar una evaluación de riesgos) en el momento inicial de tomar la decisión.

¹¹ Lista de la OMS de antimicrobianos de importancia crítica en: www.who.int/foodborne_disease/resistance/cia/en; lista de la OIE de antimicrobianos de importancia veterinaria en: http://www.oie.int/download/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf



6.3 CLASIFICACIÓN DE LOS PROBLEMAS DE INOCUIDAD ALIMENTARIA Y DETERMINACIÓN DE PRIORIDADES PARA LA EVALUACIÓN Y GESTIÓN DE RIESGOS

Debido a los costos potencialmente altos de los recursos necesarios para realizar evaluaciones de riesgos y para aplicar opciones las decisiones de gestión de estos riesgos, el perfil de riesgo de la RAM constituye el principal recurso que deberían utilizar los gestores de riesgos para clasificar o determinar la prioridad de los riesgos relativos a este problema de inocuidad de los alimentos entre muchas otras cuestiones de inocuidad alimentaria.

Más allá de la descripción del problema de la inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM proporcionada por el perfil del riesgo, pueden emplearse otros criterios para la clasificación o la determinación de prioridades. Los gestores de riesgos los determinan generalmente junto con los interesados y en consulta con los evaluadores de riesgos en cuanto a los aspectos científicos de los problemas.

6.4 ESTABLECIMIENTO DE LOS OBJETIVOS PRELIMINARES DE LA GESTIÓN DEL RIESGO

Después de la elaboración del perfil del riesgo y de la priorización en la evaluación o gestión del riesgo de los problemas de inocuidad de los alimentos relacionados con la RAM, los gestores de riesgos deberían decidir sobre las metas preliminares de gestión de riesgos que determinen las etapas siguientes que, en su caso, deberían seguirse para abordar el problema señalado de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM.

6.5 ESTABLECIMIENTO DE UNA POLÍTICA DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Luego de determinar la necesidad de una evaluación de riesgos, los gestores de riesgos habrán de establecer la política de evaluación de riesgos antes de encargar dicha evaluación. Esta política debe elaborarse en consulta con los evaluadores de riesgos y todas las demás partes interesadas. Este procedimiento tiene como objetivo garantizar que la evaluación de riesgos sea sistemática, completa, imparcial y transparente. El mandato que los gestores de riesgos den a los evaluadores de riesgos debería ser lo más claro posible y proporcionar orientación en cuanto al ámbito de aplicación de la evaluación de riesgos, la necesidad de abordar las incertidumbres y los supuestos que deben adoptarse cuando los datos disponibles no sean congruentes o sean incompletos. De ser necesario, los gestores de riesgos deberían solicitar a los evaluadores de riesgos que evalúen los posibles cambios en el riesgo resultantes de las distintas opciones de gestión de riesgos.

6.6 ENCARGO DE UNA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Los gestores de riesgos pueden encargar una evaluación de riesgos que proporcione una evaluación transparente y sistemática de los conocimientos científicos



pertinentes para ayudar a tomar una decisión con conocimiento de causa con respecto a las actividades adecuadas de gestión de riesgos.

Entre la información que puede documentarse al encargar la evaluación de riesgos cabe mencionar la siguiente:

- Una descripción del problema específico de inocuidad de los alimentos por RAM (según se define en el perfil del riesgo de RAM).
- El ámbito de aplicación y el objetivo de la evaluación de riesgos.
- Las preguntas específicas que la evaluación de riesgos deberá responder.
- El tipo preferido (por ejemplo, cuantitativa o cualitativa) de evaluación de riesgos por realizar.
- Los conocimientos especializados y los recursos necesarios para realizar la evaluación de riesgos.
- Plazos para las etapas principales, finalización y examen de la evaluación de riesgos.

7. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Las directrices de evaluación de riesgos de RAM transmitida por los alimentos que figuran en esta sección proporcionan un planteamiento transparente con base científica para identificar y evaluar una cadena de eventos que afecta a la frecuencia y la cantidad de microorganismos resistentes a los antimicrobianos a los cuales están expuestos los seres humanos a través del consumo de alimentos, y para describir la magnitud y la gravedad de los efectos sanitarios adversos de dicha exposición. Una evaluación de riesgos de RAM que cubra el riesgo específico para la población definida examinará la carga y la probabilidad de contaminación de todos los alimentos (nacionales e importados) por microorganismos resistentes y/o determinantes de RAM y, en la medida de lo posible, los factores que son pertinentes y podrían influir en su prevalencia en los alimentos.

7.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

Dado que probablemente se requieran múltiples fuentes de datos para una evaluación de los riesgos de RAM transmitida por los alimentos y en vista de que estos datos pueden ser limitados, las virtudes, limitaciones, discrepancias y lagunas de esta información se deben presentar claramente.

Fuentes posibles de información:

- Programas de vigilancia (véanse la sección 9).
- Investigaciones epidemiológicas de brotes y casos endémicos asociados con microorganismos RAM.
- Estudios clínicos que comprendan informes sobre la incidencia de enfermedades infecciosas de interés transmitidas por los alimentos, transmisión primaria y secundaria o terapia antimicrobiana, así como los efectos de la resistencia en la frecuencia y la gravedad de las enfermedades.
- Directrices nacionales/regionales para el tratamiento contra microorganis-



mos transmitidos por los alimentos que comprendan información sobre la importancia médica y las posibles repercusiones de un incremento de la resistencia, en los microorganismos objetivo o en otros microorganismos, con respecto a los tratamientos alternativos.

- Estudios sobre la interacción entre los microorganismos y su entorno en toda la cadena de la “granja a la mesa” (p. ej.: desperdicios, agua, heces y cloacas).
- Investigación de las características de los microorganismos resistentes y de los determinantes de RAM (estudios *in vitro* e *in vivo*).
- Investigación sobre las propiedades de los agentes antimicrobianos que incluyan su potencial para la resistencia a la selección (*in vitro* e *in vivo*) y la transferencia de elementos genéticos, así como la difusión de microorganismos RAM en el medio ambiente.
- Información sobre el vínculo entre resistencia, virulencia, y/o valor selectivo (p. ej. capacidad de supervivencia o adaptación) del microorganismo.
- Los datos sobre farmacocineses o farmacodinámica relacionados con la selección de RAM en cualquier contexto determinado.
- Ensayos de laboratorio y/o en animales/cultivos sobre el terreno que aborden la vinculación entre el uso de agentes antimicrobianos y la resistencia (en particular datos regionales).
- Opiniones de expertos basadas en la ciencia.
- Evaluaciones existentes de riesgos microbiológicos y de RAM.

7.2 PROCESO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Al comienzo del trabajo, el evaluador del riesgo debería considerar el perfil del riesgo, la información documentada durante el encargo de la evaluación y la política de la evaluación del riesgo. Además, es posible que los evaluadores del riesgo requieran una fase preliminar de investigación para definir y planear la labor que debe emprenderse en el marco de la evaluación de riesgos de RAM.

La evaluación de riesgos de RAM transmitida por los alimentos comprende la identificación del peligro, la evaluación de la exposición, la caracterización del peligro y la caracterización del riesgo. En el Apéndice 2 figuran detalles de los elementos propuestos de cada componente. La evaluación de la exposición y la caracterización de peligros pueden llevarse a cabo en forma paralela (Figura 1).

Los principios generales de una evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos se aplican tanto a la evaluación cualitativa como a la de índole cuantitativa. Aunque las diferencias de concepción pueden dar lugar a distintos formatos en los resultados, ambos enfoques son complementarios. La decisión de seleccionar un enfoque cualitativo o cuantitativo se debería tomar sobre la base del objetivo o tipo de preguntas que se deben contestar y de la disponibilidad de información para una evaluación del riesgo de RAM específica. De acuerdo con los *Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos aplicables por los gobiernos* (CAC/GL 62-2007), se deben



utilizar datos cuantitativos en la mayor medida posible sin descontar la utilidad de la información cualitativa disponible.

7.3 IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

El fin de la identificación del peligro es describir el peligro de interés relacionado con la RAM transmitida por los alimentos (Apéndice 2). Los evaluadores del riesgo deberían evaluar la bibliografía y la información proveniente de programas de vigilancia para identificar cepas o genotipos específicos de microorganismos transmitidos por los alimentos que supongan riesgo a partir de una combinación particular de producto alimenticio, microorganismo RAM y/o determinantes de resistencia a los antimicrobianos y agentes antimicrobianos respecto de los cuales se expresa la resistencia. Además, será útil toda información sobre la biología de los microorganismos RAM o determinantes de RAM en diferentes entornos o nichos (p.ej., interacciones en piensos o en el entorno de la acuicultura, así como en las matrices de alimentos), e información sobre las cepas susceptibles de los mismos organismos o microorganismos resistentes relacionados o determinantes de resistencia. Cuando sea necesario, se pueden pedir las opiniones de expertos pertinentes basadas en la ciencia con respecto a la identificación del peligro.

7.4 EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

El uso de agentes antimicrobianos tiene lugar en diferentes sectores agrícolas y en distintas etapas de la producción que comprenden los piensos, los animales destinados a la producción de alimentos, la producción de cultivos y/o durante la elaboración de productos alimenticios. Tras el empleo de estas sustancias, puede darse la selección de microorganismos resistentes y determinantes de resistencia que podrían luego difundirse entre estos sectores, por ejemplo, del pienso a los animales destinados a la producción de alimentos o de los desechos de estos últimos a los cultivos. Otros factores de riesgo o preventivos pueden afectar tanto a la selección como a la difusión de la resistencia.

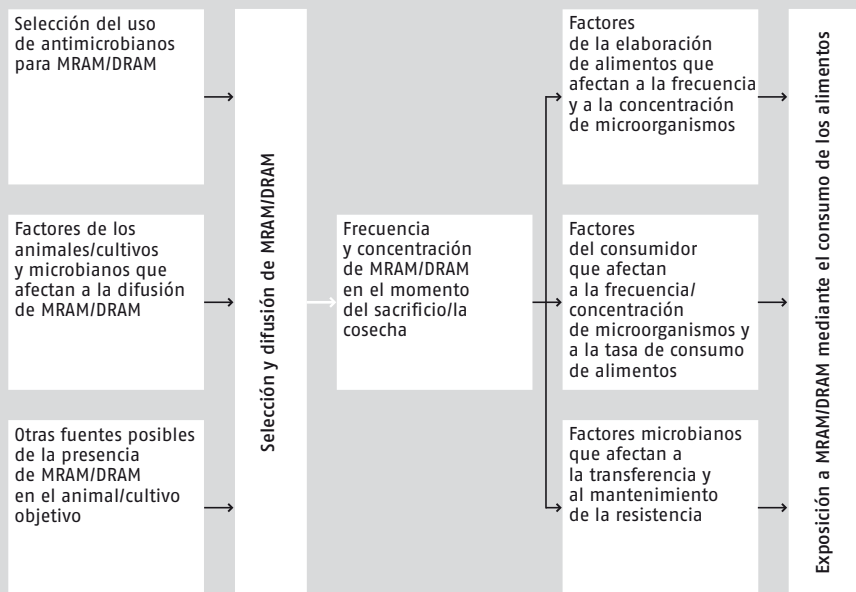
Las actividades fundamentales en la evaluación de la exposición deberían incluir: a) una clara descripción o esquema de la vía de exposición; b) un detalle de los datos necesarios basados en esta vía, y c) un resumen de los datos. Las consideraciones relacionadas con la evaluación de la exposición se ilustran en la Figura 2a¹².

La sección 2.1 del Apéndice 2 incluye la propuesta de los factores previos a la cosecha que se pueden utilizar para estimar la probabilidad de selección y diseminación de resistencia dentro de poblaciones animales o vegetales. Un resultado posible del componente de evaluación de la exposición previa a la recolección es una estimación o probabilidad de influencia del uso de agentes antimicrobianos sobre la prevalencia de microorganismos resistentes o determi-

¹² La evaluación de la exposición cubre las evaluaciones de la difusión y del sistema de evaluación del riesgo de la OIE (OIE. Código sanitario de la OIE para los animales terrestres [Evaluación del riesgo de RAM como consecuencia del uso de antimicrobianos en animales]).



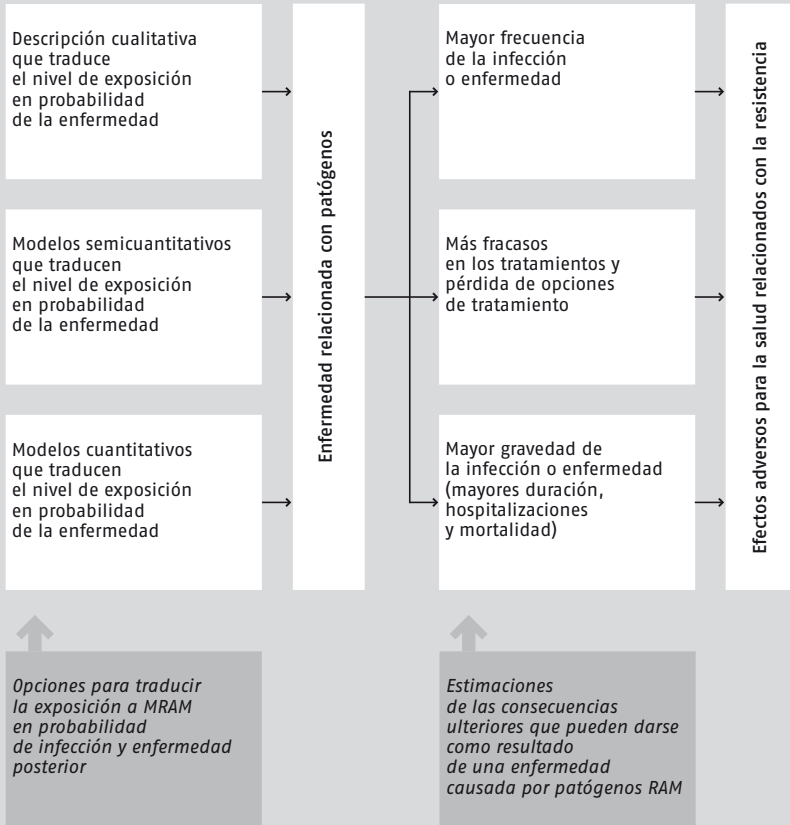
Figura 2a. Consideraciones para la evaluación de la exposición a RAM transmitidos por los alimentos: el camino de la exposición



El objetivo es llegar a estimar la magnitud de la exposición a MRAM/DRAM, considerar todas las vías y factores de riesgo pertinentes que son necesarios para abordar la gestión del riesgo.

MRAM = microorganismo resistente a los antimicrobianos;
 DRAM = determinante de resistencia a los antimicrobianos.

Figura 2b. Consideraciones para la caracterización del peligro en una evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos



El objetivo es llegar a una estimación de los resultados adversos para la salud relacionados con la resistencia en caso de enfermedad e infección con MRAM.

MRAM = microorganismo resistente a los antimicrobianos.



nantes de la RAM en el animal o cultivo objetivo. La sección 2.2 del Apéndice 2 considera los posibles factores posteriores a la recolección relacionados con la exposición humana a alimentos que contengan microorganismos resistentes a los antimicrobianos y/o determinantes de tal resistencia. Uno de los resultados posibles de la evaluación de la exposición posterior a la recolección es una estimación de la probabilidad y nivel de contaminación del producto alimenticio, en el momento de su consumo, por microorganismos resistentes.

Cuando el peligro de interés reside únicamente en los determinantes de resistencia, incluidos los que se encuentren en microorganismos comensales, la evaluación de la exposición debe analizar si los determinantes se pueden transferir a patógenos humanos que posteriormente se vuelvan resistentes. La evaluación de la exposición a través del pienso también debe tener en cuenta la selección de resistencia en microorganismos presentes en el pienso debido a la exposición a agentes antimicrobianos en este y su transmisión a animales destinados a la producción de alimentos, incluidas las especies de acuicultura (véase el *Código de prácticas sobre buena alimentación animal* (CAC/RCP 54-2004)). La evaluación de riesgos de RAM quizás deba considerar reservorios ambientales específicos de determinantes de resistencia.

7.5 CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO

La etapa de caracterización del peligro considera las características del peligro, de la matriz de alimento y del huésped a fin de determinar la probabilidad de que sobrevenga una enfermedad en humanos luego de la exposición a dicho peligro. Una caracterización de un peligro de RAM transmitida por los alimentos incluye también las características de la resistencia adquirida, de manera que se estimen las consecuencias adicionales que pueden presentarse cuando los humanos se exponen a patógenos resistentes, entre ellas la mayor frecuencia y gravedad de las enfermedades. En la Sección 3 del Apéndice 2 se incluyen posibles factores que pueden tener efecto en la caracterización del peligro.

El resultado de la caracterización del peligro, incluida la relación entre dosis y respuesta cuando se disponga de ella, ayuda a convertir los niveles de exposición en una gama de efectos o resultados adversos para la salud. El planteamiento aplicado para realizar la caracterización se guiará por las preguntas sobre el riesgo y las necesidades del gestor del riesgo. En la Figura 2b se muestran ejemplos de diferentes opciones (p. ej.: descripciones cualitativas, modelos semicuantitativos y cuantitativos) que podrían utilizarse para vincular la exposición a los microorganismos RAM con la infección y la enfermedad posterior y se ilustran los subsiguientes efectos negativos para la salud ocasionados por un patógeno RAM.

La determinación del número de casos con una enfermedad concreta transmitida por los alimentos sobre la base de la exposición es similar a la evaluación del riesgo microbiológico no relacionada con la RAM excepto que la posibilidad de incremento de virulencia de los microorganismos resistentes y los efectos de selección en los pacientes tratados con los agentes antimicrobianos objeto de



preocupación deben incorporarse en la evaluación. El resultado de una evaluación del riesgo de RAM, como en las evaluaciones del riesgo microbiológico, se concentrará en las enfermedades, solo que en este caso el elemento central está específicamente en la enfermedad atribuida a patógenos resistentes. También tiene en cuenta el riesgo posterior de fracaso del tratamiento u otras complicaciones a raíz de una infección causada por microorganismos que han adquirido resistencia. Asimismo, cabe destacar que la caracterización del peligro relativo a los microorganismos resistentes a los antimicrobianos y a los determinantes de la RAM puede utilizar información de la caracterización realizada para microorganismos no resistentes a dichas sustancias. Por ello, estos resultados, comparados con los de la caracterización de peligros no relacionados con la RAM, son solo una serie de consecuencias adicionales que pueden presentarse después del evento infeccioso inicial. En la etapa de caracterización del peligro se estima la probabilidad de infección y luego, dependiendo de este evento, la probabilidad de enfermedad. Las otras consecuencias que se dan porque un microorganismo resistente da lugar a la infección son probabilidades condicionales añadidas, ya que la enfermedad está condicionada por la infección.

7.6 CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

La caracterización del riesgo considera las conclusiones principales de la identificación del peligro, la evaluación de la exposición y la caracterización del peligro a fin de estimar el riesgo. La forma que tome la caracterización del riesgo, y los resultados que produzca variarán de una evaluación a otra en función de lo que requiera la gestión del riesgo. Esta sección proporciona orientación sobre los tipos generales de resultados que pueden ser informativos en la caracterización del riesgo, aunque es posible que los productos específicos se tengan que establecer al inicio del proceso de evaluación sobre la base de las preguntas sobre el riesgo y de las necesidades de los gestores. En la Sección 4 del Apéndice 2 figuran sugerencias de elementos para la caracterización del riesgo.

Entre los productos adicionales de la caracterización del riesgo, que se habrán definido en el objetivo de la evaluación de riesgos de RAM, se puede incluir la evaluación científica de las opciones de gestión del riesgo dentro del contexto de la evaluación del riesgo¹³.

Los efectos adversos para la salud humana de interés en la evaluación de riesgos de RAM transmitida por los alimentos abarcan la gravedad y la probabilidad de infecciones humanas asociadas con los microorganismos resistentes. La estimación del riesgo se puede expresar a través de diversas medidas del mismo, por ejemplo como riesgo individual, para una población (con inclusión de subgrupos importantes); por comida, o el riesgo anual basado en el consumo.

¹³ FAO/OMS. 2006. Utilización de los resultados de la evaluación de riesgos microbiológicos para elaborar estrategias prácticas de gestión de riesgos: parámetros para mejorar la inocuidad de los alimentos. Informe. Kiel, Alemania, 3-7 de abril de 2006. www.who.int/foodsafety/publications/micro/MRA_Outputs_sp.pdf



Los efectos para la salud se pueden traducir en mediciones de la carga de enfermedad. La selección de las medidas de riesgo finales se debe haber definido, en general, dentro del objetivo al encargar la evaluación de riesgos de RAM, a fin de determinar los resultados apropiados que deben aportar la evaluación de la exposición y de la caracterización del peligro para la caracterización del riesgo.

Otros elementos por considerar, dependiendo del objetivo de la evaluación de riesgos y el detalle necesario para caracterizar el riesgo de forma adecuada, son:

- Subpoblaciones sensibles (es decir, las poblaciones humanas con vulnerabilidad especial) y si se caracterizaron de forma adecuada los riesgos, la exposición o los efectos potenciales para la salud.
- Hipótesis científicas principales que se utilizaron (enunciadas en un lenguaje claro y fácil de comprender) y sus efectos en la validez de la evaluación.
- Una descripción explícita de la variabilidad y la incertidumbre. El grado de confianza en la estimación final del riesgo dependerá de la variabilidad, la incertidumbre y las hipótesis identificadas en todas las etapas anteriores¹⁴. Los evaluadores de riesgos deben asegurarse de que los gestores de riesgos entiendan los efectos de estos aspectos en la caracterización del riesgo.
- Análisis de sensibilidad e incertidumbre. Se prefiere el análisis de incertidumbre cuantitativo; no obstante, se puede llegar a él mediante un asesoramiento profesional y/o de expertos. En el contexto de la garantía de la calidad, el análisis de incertidumbre es una herramienta útil para caracterizar la precisión de las predicciones del modelo. En combinación con el análisis de sensibilidad, el análisis de incertidumbre también se puede utilizar para evaluar la importancia de las incertidumbres en los aportes al modelo en función de sus contribuciones relativas a la incertidumbre en los productos del modelo.
- Ventajas y deficiencias o limitaciones de la evaluación de riesgos – qué partes son más o menos robustas. Especialmente para una cuestión compleja como el riesgo que plantean los microorganismos resistentes a los antimicrobianos, el examen de la solidez de los datos utilizados, es decir, el peso de las pruebas, aumentará la credibilidad de la evaluación. Se deberían especificar claramente las lagunas relacionadas con el número limitado de especies microbianas consideradas o para las que se dispone de datos sobre resistencia.
- Las alternativas que pueden considerarse, es decir, hasta qué punto hay alternativas plausibles, u otras opiniones. ¿Aborda en forma adecuada la evaluación del riesgo de RAM las preguntas formuladas al principio del trabajo? ¿Qué confianza tienen los evaluadores en que las conclusiones puedan servir de base para tomar decisiones?
- Principales conclusiones, así como las lagunas de datos importantes y la necesidad de investigación.

¹⁴ FAO/OMS. 1999. *Principios y directrices para la aplicación de la evaluación de riesgos microbiológicos* (CAC/GL 30-1999).



En el Apéndice 3 se facilitan ejemplos de los resultados de una evaluación cualitativa del riesgo de RAM. La finalidad del Apéndice no es dar a entender que tal evaluación cualitativa sea el planteamiento preferido, sino simplemente la de ilustrar las maneras de presentar las conclusiones cualitativas. La evaluación cuantitativa de riesgos puede dividirse en dos clases: determinista o probabilística, y de estas se obtendrán diferentes formas de resultados¹³.

En la evaluación del riesgo de RAM también pueden señalarse áreas de investigación necesarias para cubrir deficiencias importantes en el conocimiento científico sobre unos riesgos concretos asociados con una determinada combinación de producto alimenticio, microorganismo resistente y/o determinante y agente antimicrobiano frente al cual se manifiesta la resistencia. Las conclusiones de la evaluación de riesgos, incluida una estimación del riesgo cuando se disponga de ella, se deberá presentar de manera fácilmente comprensible y utilizable a los encargados de la gestión de riesgos, asimismo se ha de proporcionar a otros evaluadores de riesgos y partes interesadas para que puedan examinar la evaluación.

8. GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

El objetivo de esta sección es proporcionar asesoramiento a los gestores de riesgos sobre los enfoques de la gestión del riesgo relacionado con los microorganismos resistentes a los antimicrobianos y determinantes de resistencia transmitidos por los alimentos asociados con los usos no humanos de agentes antimicrobianos.

Los gestores de riesgos deberían considerar la aplicación de medidas no reglamentarias y de controles reglamentarios. Las decisiones sobre la gestión del riesgo deberían guardar proporción con el grado de riesgo, ya sea que la intervención consista en una opción de gestión de riesgos única o en una combinación de tales opciones.

Una vez que se ha adoptado la decisión de adoptar una medida se deberán determinar, evaluar, seleccionar y aplicar las opciones de gestión de riesgo correspondientes, que serán objeto de seguimiento y examen y a las que se aplicarán los ajustes necesarios.

Está implícito en el enfoque recomendado de gestión de riesgos de la RAM que deben aplicarse las buenas prácticas agrícolas, las buenas prácticas veterinarias (BPV) y las buenas prácticas de higiene (BPH) a lo largo de toda la cadena que va de la producción al consumo, y que se cumplirán tan cabalmente como sea posible las disposiciones de los códigos de prácticas del Codex pertinentes, a saber:

- *Código de prácticas para reducir al mínimo y contener la resistencia a los antimicrobianos (CAC/RCP 61-2005);*
- *Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos (CAC/GL 71-2009);*



- *Principios y directrices para la aplicación de la gestión de riesgos microbiológicos (GRM) (CAC/GL 63-2007);*
- *Código de prácticas sobre buena alimentación animal (CAC/RCP 54-2004);*
- *Principios generales de higiene de los alimentos (CAC/RCP 1-1969);*
- *Código de prácticas de higiene para la carne (CAC/RCP 58-2005);*
- *Código de prácticas de higiene para la leche y los productos lácteos (CAC/RCP 57-2004);*
- *Código de prácticas de higiene para los huevos y los productos de huevo (CAC/RCP 15-1976);*
- *Código de prácticas de higiene para las frutas y hortalizas frescas (CAC/RCP 53-2003);*
- *Principios y directrices para el establecimiento y la aplicación de criterios microbiológicos relativos a los alimentos (CAC/GL 21-1997).*

Asimismo se deberían consultar las secciones pertinentes del Código Sanitario de la OIE para los Animales Terrestres⁶, el Uso responsable de los antibióticos en la acuicultura¹⁵ y los Principios mundiales de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos¹⁶.

8.1 EXAMEN DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

El gestor del riesgo debería examinar los aspectos positivos y negativos que entrañen los resultados de la evaluación del riesgo de RAM transmitida por los alimentos. La responsabilidad de resolver la incidencia de las incertidumbres e hipótesis descritas en la evaluación del riesgo corresponde al gestor del riesgo y no a los evaluadores.

8.2 DETERMINACIÓN DE LAS OPCIONES DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Al determinar las opciones de gestión de riesgos destinadas a controlar un problema de inocuidad alimentaria relacionada con la RAM, los gestores deberían considerar una variedad de puntos a lo largo de la cadena que va de la producción al consumo de alimentos, tanto en las fases anteriores y posteriores a la recolección en que pueden aplicarse tales medidas como respecto de las partes interesadas que tienen la responsabilidad de aplicarlas. En general es útil determinar, en un principio, la gama más amplia posible de opciones, para luego elegir las intervenciones más prometedoras y aplicables a fin de someterlas a una evaluación más detallada.

Para determinar las opciones de gestión de riesgos que permitirán abordar un problema de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM, los

¹⁵ FAO. 2005. Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0282e/a0282e00.pdf>

¹⁶ OMS. 2000. WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_cds_csr_apb_2000.4.pdf



gestores del riesgo deberán cerciorarse de que se tengan en cuenta los códigos de prácticas del Codex y documentos de la OIE y la OMS que se han enumerado previamente (párrs. 47 y 48), ya que en ellos pueden figurar opciones de gestión de riesgos adaptables a un problema específico de inocuidad alimentaria relacionado con la RAM. En ciertos casos las opciones contenidas en dichos textos quizás se relacionen únicamente con productos o circunstancias específicos de la cadena que va de la producción al consumo de alimentos. Los gestores de riesgos deben considerar si son aplicables a los riesgos relacionados con RAM transmitida por los alimentos, ya que podrían determinar los puntos en que es posible controlar los peligros microbiológicos transmitidos por los alimentos, con inclusión de los que tienen posibilidades de contribuir a la selección y difusión de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y determinantes de la RAM.

Los evaluadores de riesgos, los científicos, los analistas de las políticas alimentarias y otras partes interesadas pueden desempeñar una función importante en la determinación de las opciones de gestión de riesgos sobre la base de su experiencia y conocimientos técnicos. También pueden identificarse o elaborarse OGR específicas durante el proceso de construcción de un perfil de riesgos o de realización de la evaluación de riesgos.

Deben considerarse las posibilidades de combinar una o más OGR o integrarlas en un enfoque completo de inocuidad de los alimentos basado en un sistema genérico como el APPC¹⁷.

En el Cuadro 1 se proporcionan ejemplos de OGR para el control de los riesgos relacionados con la RAM transmitida por los alimentos, que incluyen, sin que la enumeración sea exhaustiva, los códigos de prácticas vigentes del Codex, así como OGR específicas para la RAM transmitida por los alimentos. El cuadro está dividido en OGR aplicables antes de la recolección, que incluyen medidas dirigidas a reducir el riesgo relativo a la selección y difusión de microorganismos RAM y/o determinantes transmitidos por los alimentos, y después de la recolección, que comprenden las medidas para reducir al mínimo la contaminación de los productos alimenticios por microorganismos resistentes o determinantes de RAM.

8.3 EVALUACIÓN DE LAS OPCIONES DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Una vez identificadas las diversas OGR, el siguiente paso consiste en evaluar una o más opciones en cuanto a su capacidad de reducir el riesgo y así lograr un nivel adecuado de protección (NAP)¹⁸ o una meta de salud pública. Para la RAM, un

¹⁷ Análisis de peligros y de puntos críticos de control (APCC): sistema que permite identificar, evaluar y controlar los peligros significativos para la inocuidad de los alimentos.

¹⁸ Nivel adecuado de protección (NAP): nivel de protección que estime adecuado el Miembro que establezca la medida sanitaria o fitosanitaria para proteger la vida o la salud de las personas y de los animales o para preservar los vegetales en su territorio (Organización Mundial del Comercio, Acuerdo sobre la aplicación de medidas sanitarias y fitosanitarias, MSF-OMC).



Cuadro 1. Ejemplos de opciones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos

OPCIONES PREVIAS A LA RECOLECCIÓN

Producción de piensos	<p>Aplicar programas para reducir a un mínimo la presencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y/o determinantes de resistencia a estos en piensos e ingredientes de piensos, así como la transmisión de dichos microorganismos y determinantes a través del pienso.</p> <p>Prohibir o restringir la adición a los piensos de ingredientes que contengan microorganismos resistentes a los antimicrobianos o determinantes de tal resistencia que se haya establecido que contribuyen a un problema específico de inocuidad de los alimentos.</p>
Producción de alimentos de origen animal	<p>Ejemplos de controles reglamentarios sobre las condiciones de uso de agentes y aditivos veterinarios antimicrobianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ limitación en la condición de comercialización; ▪ restricción de usos no previstos distinta de la indicada en la etiqueta; ▪ grado de limitación del uso; ▪ restricciones significativas en la etiqueta; ▪ retiro de la autorización. <p>Ejemplos de controles no reglamentarios sobre las condiciones de uso de agentes y aditivos veterinarios antimicrobianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración y aplicación de directrices¹⁹ para el tratamiento de un problema específico de RAM relacionado con la inocuidad de los alimentos. ▪ Elaboración y actualización periódica de directrices²⁰ sobre el uso responsable de los antimicrobianos por parte de organismos profesionales o de entidades reconocidas internacionalmente como la OIE. ▪ Promover el uso y mejorar la disponibilidad, velocidad y precisión de pruebas diagnósticas microbiológicas. ▪ Difundir y utilizar normas internacionales para: <ul style="list-style-type: none"> – Cultivos bacterianos y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos²¹; – Criterios interpretativos. ▪ Aplicar programas de bioseguridad y de control de las infecciones y de la sanidad animal para reducir al mínimo la presencia y transmisión de microorganismos RAM transmitidos por los alimentos o de determinantes de resistencia entre animales, entre animales y seres humanos (y viceversa) y entre rebaños.
Producción de cultivos alimentarios	<p>Ejemplos de controles reglamentarios sobre las condiciones de uso de agentes antimicrobianos en los cultivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ evaluación y aprobación previas a la comercialización; ▪ limitación en la condición de comercialización; ▪ restricción de usos no previstos distinta de la indicada en la etiqueta; ▪ grado de limitación del uso;

(continúa)

¹⁹ Directrices nacionales o regionales sobre el tratamiento (control no reglamentario): directrices elaboradas especialmente para una especie animal o agrícola a fin de combatir una enfermedad o infección concreta, que podrían aplicarse con carácter voluntario antes de controles reglamentarios como el retiro de un medicamento antimicrobiano o la imposición de restricciones significativas en la etiqueta.

²⁰ Directrices para el uso responsable: las directrices sobre “uso sensato, “uso responsable” y “uso prudente” remiten todas ellas a documentos que contienen los principios generales para la administración de antimicrobianos; algunos de ellos pueden aplicarse a especies concretas. Para los fines de este documento todas estas orientaciones se designarán “directrices para el uso responsable”. Se encontrará orientación respecto del uso responsable, por ejemplo, en el *Código de prácticas para reducir al mínimo y contener la resistencia a los antimicrobianos* (CAC/RCP 61-2005) y en el Código Sanitario de la OIE para los Animales Terrestres (Sección sobre salud pública veterinaria). http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_sommaire.htm

²¹ OIE. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* (Laboratory Methodologies for Bacterial Antimicrobial Susceptibility Testing).



Cuadro 1. Ejemplos de opciones de gestión del riesgo de RAM transmitida por los alimentos (cont.)

- limitación del uso a situaciones en que se sepa que los cultivos tienen riesgo de desarrollar enfermedad;
 - retiro de la autorización.
- Evaluar la inocuidad de los microorganismos viables que se emplean en la producción de cultivos alimentarios y para pienso, a fin de determinar sus posibilidades de introducir y difundir la RAM.

Ejemplos de controles no reglamentarios sobre el uso:

- Poner en práctica el uso de estrategias alternativas para enfermedades específicas:
 - sustitución del uso de agentes antimicrobianos con tratamientos químicos y no químicos que no incluyan estas sustancias y, de no ser esto factible, utilizar los agentes antimicrobianos en combinación con tratamientos alternativos²²;
 - tratamiento no en todos los estadios de desarrollo sino únicamente en aquellos en que tenga mayores probabilidades de resultar eficaz.
- Elaboración y aplicación de directrices nacionales o regionales para el tratamiento de un problema específico de RAM relacionado con la inocuidad de los alimentos.
- Promover el uso y mejorar la disponibilidad, velocidad y precisión de pruebas diagnósticas microbiológicas.
- Elaborar, difundir y utilizar normas internacionales para:
 - cultivos bacterianos y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos;
 - criterios interpretativos.
- Aplicar programas de bioseguridad y de control de las infecciones para evitar la presencia y transmisión de microorganismos RAM y de determinantes de resistencia transmitidos por los alimentos entre cultivos y de los cultivos a los seres humanos.

Gestión de residuos

Aplicar medidas de control tendentes a limitar la difusión de microorganismos RAM y determinantes de resistencia a través de otras fuentes de contaminación, asegurándose a tal efecto del uso apropiado de los desechos humanos y animales (biosólidos, aguas residuales, estiércol, otros fertilizantes a base de desechos) en los campos para la producción de alimentos y piensos.

Idear procedimientos de tratamiento que permitan controlar los microorganismos RAM o los agentes antimicrobianos que podrían dar lugar a la presencia en biosólidos, aguas residuales, estiércol y otros fertilizantes basados en los desechos que se haya determinado que contribuyen a un problema específico de inocuidad de los alimentos.

OPCIONES POSTERIORES A LA RECOLECCIÓN

Evitar que los alimentos que contienen microorganismos RAM lleguen al consumidor, cuando se haya establecido que constituyen un riesgo para la salud pública que requiere una acción urgente. Si dichos alimentos están ya disponibles en el mercado, retirarlos para su reelaboración o destrucción.

Elaborar criterios microbiológicos que definan la aceptabilidad de un producto o un lote de alimento de conformidad con los *Principios para el establecimiento y aplicación de criterios microbiológicos para los alimentos* (CAC/GL 21-1997), verificar su cumplimiento y regular las medidas que se deben adoptar en caso de incumplimiento en las siguientes fases:

- clasificación;
- reelaboración;
- rechazo, y
- ulterior investigación.

²² Si bien el uso de tratamientos alternativos y de aquellos que van dirigidos a determinadas fases de desarrollo podría considerarse una opción no reglamentaria, los productos químicos y no químicos de tratamiento pueden necesitar de aprobación por parte de las autoridades de reglamentación.



ejemplo de NAP podría consistir en un objetivo específico para la incidencia de casos de enfermedades infecciosas resistentes transmitidas por los alimentos. En el documento n.º 87 sobre alimentación y nutrición de la FAO (*Food Safety risk analysis – A guide for national food safety authorities*)⁵ se describe una serie de planteamientos para el establecimiento de NAP o metas de salud pública. El proceso por el cual se evalúan las opciones puede variar según las opciones específicas y su efecto sobre los distintos puntos de control a lo largo de la cadena que va de la producción al consumo de los alimentos. Se debe también evaluar la opción de no adoptar medida alguna.

En una situación ideal se debería disponer de la siguiente información para evaluar opciones de gestión de riesgos individuales o posibles combinaciones de estas. Los gestores de riesgos pueden solicitar a los asesores de riesgos que elaboren esta información como parte de la evaluación de riesgos.

- Estimaciones del riesgo resultante de la aplicación de las posibles medidas de gestión de riesgos (en forma individual o conjunta), expresadas en términos cualitativos o cuantitativos.
- Información técnica sobre la viabilidad y posibilidad práctica de aplicación de las diferentes opciones.
- Instrumentos y recursos para verificar la implementación correcta de las opciones de gestión de riesgos.

Al evaluar las OGR se deberían tomar en cuenta todos sus efectos positivos o negativos para la salud pública. Los gestores de riesgos también deberían considerar si existen alternativas, por ejemplo otros agentes antimicrobianos, tratamientos sin antimicrobianos o cambios en las prácticas pecuarias o de producción de alimentos. Las OGR que describen alternativas al uso de agentes antimicrobianos siempre deberían considerarse.

Se debería considerar qué efecto tendrán la resistencia cruzada o la corresponsabilidad en los resultados de las diferentes OGR. Por ejemplo, el uso de un agente antimicrobiano alternativo puede seleccionar corresponsabilidad a un antimicrobiano que revista importancia crítica para la salud humana.

Planteamientos o sistemas como el APPCC incluyen el concepto de metas basadas en riesgos para el control de los peligros en determinadas etapas de la cadena de producción alimentaria. La capacidad de elaborar indicadores cuantitativos específicos de la inocuidad de los alimentos, tales como los objetivos de inocuidad de los alimentos (OIA), los objetivos de desempeño (OD) y los criterios de rendimiento (CR), contribuirá a la evaluación de las OGR.

Las opciones de gestión de riesgos de RAM se deberían evaluar tomando como base su efecto sobre la combinación específica de producto alimenticio, microorganismo RAM/determinante de resistencia a los antimicrobianos y los agentes antimicrobianos respecto de los cuales se expresa la resistencia en un punto de control determinado de toda la cadena que abarca desde la producción hasta el consumo de los alimentos. Dependiendo de la naturaleza del peligro específico, la OGR puede resultar más o menos efectiva para el cumpli-



miento de un OD o un OIA. La contribución relativa de las opciones de gestión de riesgos al logro de un OIA dado ofrecerá criterios para uso de los gestores de riesgos al seleccionar las OGR.

8.4 SELECCIÓN DE OPCIONES DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

La información obtenida a partir de la evaluación de la OGR (relativa a la combinación específica del producto alimenticio, los microorganismos RAM y/o los determinantes de resistencia y los agentes antimicrobianos respecto de los que se expresa la resistencia) puede utilizarse a fin de determinar el planteamiento más eficiente para alcanzar la meta el NAP deseados.

Una manera importante de reducir la exposición humana a los microorganismos resistentes a los antimicrobianos a lo largo de la cadena alimentaria es asegurarse, tanto como sea posible, de la observancia del APPCC y de las buenas prácticas de higiene (*Código de prácticas – Principios generales de higiene de los alimentos*, CAC/RCP 1-1969). Las opciones de gestión de riesgos específicas pueden abordar problemas de resistencia a los antimicrobianos además de lo que pueda establecerse como buenas prácticas de higiene.

8.5 APLICACIÓN DE DECISIONES DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Los gestores de riesgos deberían elaborar un plan de aplicación que describa cómo se pondrán en práctica las opciones, quién se encargará de ello y cuándo lo hará. Las autoridades nacionales/regionales deberían asegurarse de que exista un marco e infraestructura reglamentarios adecuados.

Para ejecutar con eficacia las medidas de control de la inocuidad alimentaria, las partes involucradas en la cadena de producción de alimentos generalmente aplican sistemas completos de control de alimentos que utilizan planteamientos de alcance general, como las buenas prácticas agrícolas (BPA), las buenas prácticas veterinarias (BPV), las buenas prácticas de fabricación (BPF), las buenas prácticas de higiene (BPH) y los sistemas APPCC. Estos planteamientos deberían ampliarse para incorporar medidas de gestión del riesgo específicas para la RAM transmitida por los alimentos.

8.6 SEGUIMIENTO Y EXAMEN DE LAS MEDIDAS DE GESTIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Los gestores de riesgos deberían establecer un proceso de seguimiento y examen para determinar si las medidas de gestión del riesgo se han aplicado en forma apropiada y si sus resultados han sido eficaces. Esto debería incluir también el seguimiento y examen de las decisiones provisionales. La eficacia de las medidas de gestión del riesgo debería evaluarse en relación con parámetros específicos para la inocuidad de los alimentos, NAP o metas de salud pública; entre los posibles criterios cabe señalar los siguientes:



- prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por alimentos o determinantes de tal resistencia en el ámbito de cada explotación;
- prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por alimentos o determinantes de tal resistencia en los productos alimentarios en el momento del sacrificio o de la recolección;
- prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por alimentos o determinantes de tal resistencia en los productos alimentarios en el comercio minorista;
- prevalencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por alimentos o determinantes de tal resistencia en muestras clínicas de enfermedades humanas;
- número de casos humanos (o tasas de incidencia) asociados con efectos nocivos para la salud, por ejemplo, fracaso del tratamiento, pérdida de opciones de tratamiento o gravedad de las infecciones (p.ej. duración prolongada de la enfermedad, mayor frecuencia de infecciones en la corriente sanguínea, mayor tasa de hospitalización o aumento de la mortalidad) atribuibles a microorganismos resistentes a los antimicrobianos o a los determinantes de tal resistencia transmitidos por los alimentos;
- tendencias en el uso no humano de agentes antimicrobianos que incluyan a antimicrobianos de importancia decisiva.

Los programas nacionales de vigilancia destinados a supervisar la presencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y el uso de agentes antimicrobianos pueden ayudar a establecer una línea de referencia para evaluar la eficacia de las medidas de gestión del riesgo.

Se deberían medir los puntos de seguimiento/control referidos a decisiones de gestión de riesgos aplicadas a fin de evaluar su efectividad y la necesidad de realizar posibles ajustes. Se pueden medir puntos adicionales de seguimiento/control para identificar información nueva sobre el problema de inocuidad alimentaria específico. Los gestores de riesgos tienen la responsabilidad de verificar la eficacia e idoneidad de las medidas de gestión del riesgo y efectuar el seguimiento de las posibles consecuencias no buscadas.

9. VIGILANCIA DEL USO DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS, LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES A ESTOS Y LOS DETERMINANTES DE RESISTENCIA

Los programas de vigilancia del uso de agentes antimicrobianos y de la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos transmitida por alimentos proporcionan información, incluidos datos de referencia, de utilidad para todas las partes del proceso de análisis de riesgos. Los datos pueden utilizarse para estudiar las posibles relaciones entre el uso de antimicrobianos y la prevalencia de microorganismos resistentes a estos en humanos, animales de los que se



obtienen alimentos, cultivos, productos alimenticios, ingredientes de piensos y biosólidos, aguas residuales, estiércol y otros fertilizantes derivados de desechos, como insumo para la elaboración del perfil de riesgo y la evaluación de este último, para medir el efecto de las intervenciones y determinar las tendencias.

La metodología de los programas de vigilancia debería en lo posible armonizarse internacionalmente. El uso de métodos normalizados y validados para las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, así como de criterios interpretativos armonizados, es fundamental para garantizar que los datos sean comparables.

En la medida de lo posible deberían incluirse en la vigilancia del uso de agentes antimicrobianos todos los agentes empleados en animales destinados a la producción de alimentos, así como en la producción de cultivos. En condiciones ideales, tal vigilancia debería generar datos para cada especie animal o cultivo. Las autoridades nacionales o regionales podrán utilizar directrices existentes como las publicadas en el *Código Sanitario de la OIE para los Animales Terrestres* (Directrices para el seguimiento de las cantidades de antimicrobianos utilizados en la producción animal) y la orientación pertinente de la OMS.

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos derivada de animales destinados a la producción de alimentos debería, en principio, estar integrada con los programas de seguimiento de la resistencia en los seres humanos. También se podrá considerar la posibilidad de que en tales programas se incluyan los piensos, los ingredientes de piensos y los biosólidos, las aguas residuales, así como el estiércol y otros fertilizantes derivados de desechos. Las autoridades nacionales o regionales podrán utilizar directrices existentes como las publicadas en el *Código Sanitario de la OIE para los Animales Terrestres* (Armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los antimicrobianos), así como las orientaciones pertinentes de la OMS, para describir los elementos clave de los programas de seguimiento de la prevalencia de microorganismos resistentes a estos agentes transmitidos por los alimentos en los animales.

10. COMUNICACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Para definir mejor el problema de la inocuidad de los alimentos, el gestor de riesgos tal vez necesite buscar información de fuentes que tengan conocimientos específicos concernientes al problema. Un proceso abierto en el que el problema de inocuidad de los alimentos sea claramente identificado y comunicado por los gestores de riesgos a los evaluadores de riesgos, así como a los consumidores afectados y a la industria, es esencial para promover tanto una definición exacta como una percepción común y bien entendida del problema.



La comunicación entre todas las partes interesadas y afectadas debería fomentarse cuanto antes e integrarse en todas las fases de un análisis del riesgo (véase la Figura 1). Este proceso proporcionará a todas las partes interesadas, incluidos los gestores del riesgo, una mejor comprensión de los riesgos y de los planteamientos para su gestión. Asimismo, la comunicación del riesgo debería documentarse adecuadamente.

Se pueden establecer mecanismos para contar habitualmente con las partes interesadas en la toma de decisiones sobre la inocuidad de los alimentos en el plano nacional o regional. Para efectuar un análisis del riesgo de RAM transmitida por los alimentos, la comunicación debería reunir a la industria (productores, elaboradores de alimentos, industria farmacéutica, etc.), los representantes de los consumidores, los funcionarios públicos y otras partes interesadas (expertos de salud pública, profesionales médicos, etc.) a fin de examinar los problemas, las prioridades y las estrategias.

10.1 LA COMUNICACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS COMO INSTRUMENTO DE GESTIÓN DEL RIESGO

La información sobre los agentes antimicrobianos destinada a garantizar su uso inocuo y efectivo, en cumplimiento de la reglamentación del país, deberían facilitarla el sector farmacéutico u otros sectores pertinentes en el etiquetado o en hojas o folletos informativos.

La industria alimentaria es responsable del desarrollo y la aplicación de sistemas de control de la inocuidad de los alimentos para la aplicación efectiva de medidas de gestión del riesgo. Dependiendo de la naturaleza de la opción, esta puede requerir actividades de comunicación del riesgo como la comunicación efectiva a lo largo de toda la cadena de suministro de alimentos, incluyendo a los consumidores, según corresponda, y la capacitación o formación del personal y la comunicación interna.

Los documentos de orientación, programas de capacitación, boletines técnicos y otros datos elaborados por las asociaciones sectoriales (sector farmacéutico, productores y elaboradores de alimentos, etc.) pueden ayudar a reducir la RAM transmitida por los alimentos.

Una capacitación que implique a todas las organizaciones profesionales pertinentes, a las autoridades de reglamentación, a las industrias farmacéuticas y otras industrias pertinentes, a los sectores veterinarios, institutos de investigación, asociaciones profesionales y otros usuarios autorizados es importante a fin de asegurar la inocuidad para los consumidores y, en consecuencia, la protección de la salud pública.

Los programas de educación pública, etiquetado adecuado y mensajes de interés público son instrumentos importantes para poner a los consumidores en condiciones de limitar sus riesgos de salud mediante la observancia de instrucciones relacionadas con la inocuidad de los alimentos. Las organizaciones de consumidores desempeñan una función importante en la comunicación de esta información a los consumidores.

Cuando las medidas de gestión del riesgo incluyen la información al consumidor, se necesitan frecuentemente programas de divulgación que se llevan a cabo, por ejemplo, involucrando a los proveedores sanitarios en la difusión de la información. Es necesario presentar en medios adecuados los mensajes dirigidos a informar y comprometer a sectores específicos de público.



APÉNDICE 1

ELEMENTOS PROPUESTOS PARA SU CONSIDERACIÓN EN UN PERFIL DE RIESGO DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (RAM) TRANSMITIDA POR ALIMENTOS

El objetivo de un perfil del riesgo de RAM transmitida por alimentos consiste en presentar la información científica previa sobre el problema identificado de inocuidad alimentaria que se requiere para que los gestores de riesgos puedan disponer de ella antes de adoptar sus decisiones. Un perfil de riesgo debería ser de finalidad específica y, en algunas situaciones, será de carácter sencillo. La lista siguiente tiene fin ilustrativo y no se pretende que resulte exhaustiva, no siendo pertinentes todos los elementos en todas las situaciones. Un perfil de riesgo debería incorporar, en la máxima medida posible, información sobre lo siguiente:

1. Descripción del problema de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM

El problema de inocuidad de los alimentos relacionado con la RAM se define como una combinación de:

- peligros de RAM objeto de preocupación, es decir, microorganismos RAM o determinantes de resistencia;
- agente antimicrobiano en relación al cual se expresa la resistencia;
- producto alimentario en el cual se identifican los peligros de RAM.

2. Información sobre los microorganismos RAM y/o los determinantes de resistencia

- Características de los microorganismos identificados transmitidos por los alimentos:
 - Orígenes y rutas de transmisión.
 - Patogenicidad de cepas determinadas.
 - Crecimiento y capacidad de supervivencia de los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos en toda la cadena que abarca desde la producción hasta el consumo de los alimentos.
 - Virulencia y vínculos con la resistencia.
 - Inactivación en alimentos (p. ej.: valor D, pH mínimo para el crecimiento, etc.).
 - Distribución, frecuencia y concentraciones de los peligros de RAM en la cadena alimentaria.
- Características de la resistencia expresada por los microorganismos RAM y/o los determinantes de resistencia:



- Mecanismos de resistencia y ubicación de los determinantes de RAM.
- Resistencia cruzada y/o corresponsión a otros agentes antimicrobianos.
- Posibilidad de transferencia de los determinantes de resistencia entre microorganismos.

3. Información sobre los agentes antimicrobianos en relación a los cuales se expresa la resistencia

- Clase de los agentes antimicrobianos.
- Usos no humanos de los agentes antimicrobianos:
 - Formulación de los agentes antimicrobianos.
 - Distribución, costo y disponibilidad del agente antimicrobiano.
 - Finalidad y uso de los agentes antimicrobianos en los piensos, los animales destinados a la producción de alimentos, la producción de cultivos y/o durante la elaboración de alimentos.
 - Métodos y vías de administración del agente antimicrobiano (medicación individual / masiva / aplicación local / sistémica) y frecuencia.
 - Posible uso distinto del indicado en la etiqueta de los agentes antimicrobianos y uso de agentes antimicrobianos no aprobados.
 - Función potencial de la resistencia cruzada o de la corresponsión con el uso de otros agentes antimicrobianos en la producción de alimentos.
 - Tendencias en el uso de agentes antimicrobianos en los sectores de la agricultura y la acuicultura e información sobre la aparición de resistencia en el suministro de alimentos.
 - Información sobre la relación entre el uso de los agentes antimicrobianos y la presencia de los microorganismos RAM, o los determinantes de resistencia, en el producto alimentario objeto de preocupación.
- Usos humanos de los agentes antimicrobianos:
 - Espectro de actividad e indicaciones para el tratamiento.
 - Importancia de los agentes antimicrobianos, incluida la consideración de las listas de antimicrobianos de importancia crítica.
 - Distribución, costo y disponibilidad.
 - Disponibilidad de agentes antimicrobianos alternativos.
 - Tendencias en el uso de agentes antimicrobianos en humanos e información sobre nuevas enfermedades ocasionadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos o a clases de estos.

4. Información sobre los productos alimentarios

- Origen (nacional o importado), volumen de producción, distribución y consumo per cápita de alimentos o materias primas que se identifiquen con el peligro de RAM objeto de preocupación:
 - Características de los productos alimentarios que puedan repercutir en la gestión del riesgo (p. ej.: elaboración ulterior, cocinados, pH, actividad del agua, etc.).
 - Descripción de la cadena que va de la producción al consumo (p. ej.: producción primaria, elaboración, almacenamiento, manipulación, distri-



bución y consumo) y de los factores de riesgo que afectan a la inocuidad microbiológica del producto alimentario objeto de preocupación.

5. Información relativa a los efectos adversos sobre la salud pública

- Características de la enfermedad ocasionada por los microorganismos identificados RAM transmitidos por los alimentos o por patógenos que han adquirido determinantes de resistencia a través de los alimentos:
 - Tendencias en la enfermedad RAM transmitida por los alimentos.
 - Frecuencia y gravedad de los efectos, incluida la tasa de letalidad, la tasa de hospitalización y las complicaciones a largo plazo.
 - Poblaciones susceptibles y factores de riesgo.
 - Patrón epidemiológico (brote o casos esporádicos).
 - Diferencias regionales, estacionales y étnicas en la incidencia de la enfermedad transmitida por los alimentos ocasionadas por los peligros de RAM.
 - Información adicional sobre la relación entre la presencia de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos o de los determinantes de resistencia en el producto alimentario y la incidencia de efectos adversos para la salud en los seres humanos.
- Consecuencias de la RAM en el resultado de la enfermedad:
 - Pérdida de opciones de tratamiento y fracasos en el tratamiento
 - Mayor frecuencia y gravedad de las infecciones, incluyendo la duración prolongada de la enfermedad, la mayor frecuencia de infecciones en el flujo sanguíneo, la mayor hospitalización y la mayor mortalidad.

6. Información sobre la gestión del riesgo

- Determinación de las opciones de gestión del riesgo para controlar el peligro de RAM a lo largo de la cadena que va de la producción al consumo, tanto previa como posteriormente a las cosechas:
 - Medidas para reducir el riesgo relacionado con la selección y difusión de microorganismos RAM transmitidos por los alimentos.
 - Medidas para reducir al mínimo la contaminación y la contaminación cruzada de los alimentos por microorganismos RAM.
- Eficacia de las prácticas de gestión existentes a partir de los datos sobre vigilancia o de otras fuentes de información.

7. Evaluación de la información disponible y lagunas de conocimiento más importantes

- Incertidumbre de la información disponible.
- Áreas donde haya carencias importantes de información que podrían obstaculizar las actividades de gestión de riesgos, incluida, si procede, la realización de una evaluación de riesgos.

APÉNDICE 2

ELEMENTOS PROPUESTOS PARA SU CONSIDERACIÓN EN UNA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS



En el presente apéndice se enumeran los elementos propuestos para su inclusión en una evaluación del riesgo de RAM; el grado de detalle de los datos podrá variar de un caso a otro. La lista se proporciona a título ilustrativo y no pretende ser exhaustiva; no todos los elementos podrán ser aplicables en todas las situaciones.

1. Identificación del peligro

- 1.1 Identificación del peligro que sea motivo de preocupación: microorganismos de transmisión alimentaria resistentes a los antimicrobianos y determinantes de tal resistencia
- 1.2 Información relacionada con los microorganismos y la resistencia
 - Patógenos humanos potenciales (caracterización fenotípica y genotípica) que probablemente adquieren resistencia en huéspedes no humanos
 - Comensales con determinantes RAM (caracterización fenotípica y genotípica) y la posibilidad de transmitirlos a patógenos humanos
 - Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, ubicación de los determinantes de tal resistencia, frecuencia de la transferencia y prevalencia entre microflora humana y no humana
 - Corresistencia y resistencia cruzada e importancia de otros antimicrobianos cuya eficacia probablemente se vea comprometida
 - Patogenicidad, virulencia y su relación con la resistencia
- 1.3 El antimicrobiano y sus propiedades
 - Descripción del antimicrobiano – nombre, formulación, etc.
 - Clase de antimicrobiano
 - Modo de acción y espectro de actividad
 - Farmacocinesis del antimicrobiano
 - Usos humanos y no humanos existentes o potenciales de los agentes antimicrobianos y medicamentos relacionados

2. Evaluación de la exposición

- 2.1 Factores previos a la recolección que afectan a la prevalencia del peligro
 - Presión selectiva de la resistencia:
 - Atributos del uso del agente antimicrobiano en el ámbito de la población:
 - Número de animales o superficie de cultivo expuestos al agente antimicrobiano en el período definido



- Distribución geográfica de uso del antimicrobiano o número de explotaciones que utilizan el antimicrobiano
- Prevalencia de la infección/enfermedad para la cual está indicada el agente antimicrobiano en la población (animal/del cultivo) de que se trate
- Posible uso distinto del indicado en la etiqueta de los agentes antimicrobianos y uso de agentes antimicrobianos no aprobados
- Datos sobre tendencias en el uso de antimicrobianos e información sobre la aparición de enfermedades, los cambios en los sistemas de producción agrícola u otros cambios que posiblemente tengan efectos en el uso de los antimicrobianos
- Atributos del uso individual de antimicrobianos
 - Métodos y vías de administración del agente antimicrobiano (medicación individual / masiva / aplicación local / sistémica)
 - Régimen de dosificación y duración del uso
 - Farmacocineses y farmacodinámica en animales
 - Tiempo transcurrido entre la administración del antimicrobiano y la recolección de productos animales o vegetales
 - Efectos acumulativos del uso de otros agentes antimicrobianos en el período definido
- Animal o cultivo objetivo y factores microbianos que afectan al desarrollo y propagación de la resistencia
 - Cambios temporales y estacionales en la prevalencia de los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos
 - Duración de la infección / eliminación de uno o más microorganismos RAM transmitidos por los alimentos (zoonóticos y/o comensales)
 - Índice de desarrollo de resistencia en microorganismos comensales y zoonóticos presentes en los objetivos después de la administración de un agente antimicrobiano
 - Mecanismos de resistencia, ubicación e incidencia de los determinantes de resistencia y tasas de transferencia entre microorganismos
 - Resistencia cruzada y/o corresistencia a otros agentes antimicrobianos a partir de la caracterización fenotípica o genotípica
 - Prevalencia de microorganismos comensales y zoonóticos en objetivos y proporción resistente al agente antimicrobiano
 - Transmisión de microorganismos resistentes a los antimicrobianos o determinantes de resistencia a los mismos entre animales/cultivos objetivo, así como de animales/cultivos al medio ambiente y de este a los animales/cultivos objetivo
 - Factores de la gestión de los animales
 - Factores de producción/gestión del cultivo alimentario
- Otras fuentes posibles de la presencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por los alimentos en el animal/cultivo objetivo



- Especies animales / vegetales distintas de la especie objetivo
 - Piensos e ingredientes para piensos
 - Suelo, agua, productos de desechos animales y humanos (biosólidos, aguas residuales, estiércol y otros fertilizantes derivados de desechos)
- 2.2 Factores posteriores a la recolección que influyen en la frecuencia y concentración del microorganismo resistente a los antimicrobianos en los alimentos
- Nivel inicial de contaminación del producto alimenticio
 - Frecuencia y concentración de los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos y/o de determinantes de tal resistencia en el momento de la recolección de productos de origen animal o vegetal
 - Frecuencia y concentración de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos transmitidos por los alimentos y/o de determinantes de tal resistencia en los alimentos de venta minorista
 - Factores de la matriz de los alimentos (formulación del producto alimenticio)
 - Factores relacionados con la elaboración de los alimentos
 - El nivel de saneamiento y el control del proceso en la elaboración de alimentos, y la probable contaminación ambiental
 - Métodos de elaboración (incluido el saneamiento y los controles del proceso, por ejemplo BPF, BPH y el APPC)
 - Puntos de contaminación cruzada
 - Probable uso de aditivos y conservadores (debido a sus actividades o efectos sobre el crecimiento o el número de los microorganismos)
 - Envasado
 - Distribución y almacenamiento
 - Servicios de comidas y alimentación
 - Factores del consumidor
 - Datos demográficos humanos
 - Almacenamiento, cocinado y manipulación
 - Consumo general per cápita del alimento identificado con la situación de peligro
 - Patrones de consumo y diferencias socioeconómicas, culturales, étnicas y regionales
 - Lugar de consumo de los alimentos (hogar, establecimiento comercial u otro lugar)
 - Factores microbianos
 - Capacidad de los microorganismos RAM provenientes de los alimentos de transferir resistencia a microorganismos humanos comensales y/o patógenos.
 - Características de crecimiento y supervivencia, así como destino de los microorganismos RAM a lo largo de toda la cadena que va de la producción al consumo
 - Ecología microbiana de los alimentos: capacidad de supervivencia y re-



distribución de los microorganismos RAM transmitidos por los alimentos en la cadena que va de la producción al consumo

3. Caracterización del peligro

- 3.1 Huésped humano y efectos adversos para la salud
- Factores del huésped y población susceptible
 - Naturaleza de la infección o enfermedad
 - Aspectos del diagnóstico
 - Patrón epidemiológico (brote o casos esporádicos)
 - Tratamiento con terapia antimicrobiana y hospitalización
 - Importancia de los antimicrobianos en la medicina humana
 - Mayor frecuencia de infecciones y fracasos del tratamiento
 - Mayor gravedad de las infecciones, incluida la mayor duración de las enfermedades, el aumento de la frecuencia de infecciones en la corriente sanguínea, un mayor número de hospitalizaciones y el incremento de la mortalidad
 - Persistencia de peligros en los humanos
- 3.2 Factores relacionados con la matriz alimentaria que pueden influir en la capacidad de supervivencia de los microorganismos en el tracto gastrointestinal.
- 3.3 Relación matemática entre la dosis expuesta y la probabilidad de resultado adverso (p. ej.: infección, enfermedad y fracaso del tratamiento).

4. Caracterización del riesgo

- 4.1 Factores por considerar en la estimación del riesgo
- Número de personas que enferman y proporción de ese número con microorganismos RAM imputables a la fuente alimentaria
 - Efectos sobre subpoblaciones sensibles
 - Mayor frecuencia de infecciones, frecuencia de los fracasos de tratamiento, gravedad o duración de la enfermedad infecciosa, tasas de hospitalización y mortalidad con microorganismos RAM en comparación con microorganismos susceptibles debido a la resistencia
 - Número de días-persona de enfermedad por año
 - Muertes (total por año; probabilidad por año o tiempo de vida para un miembro cualquiera de la población o un miembro de un subgrupo específico más expuesto o más vulnerable) relacionadas con microorganismos RAM imputables a causas transmitidas por los alimentos
 - Importancia de la patología causada por los microorganismos objetivo
 - Existencia o ausencia de alternativas terapéuticas
 - Impacto potencial de la adopción de un agente antimicrobiano alternativo (por ejemplo, alternativas potencialmente más tóxicas)
 - Consecuencias que permitan una suma ponderada de diferentes efectos del riesgo incluidas las consecuencias (p. ej.: enfermedad y hospitalización)
- 4.2 Evaluación de las opciones de gestión del riesgo
- Comparación de los gastos indirectos de salud pública antes y después de las intervenciones

- Posibles efectos en la salud animal de interés para la inocuidad de los alimentos

4.3 Análisis de sensibilidad

- Efecto de los cambios en los valores de entrada del modelo e hipótesis sobre los resultados del mismo
- Solidez de los resultados del modelo (producto)

4.4 Incertidumbre y análisis de variabilidad

- Rango y probabilidad de las predicciones del modelo
- Caracterizar la precisión de la predicción del modelo
- Contribuciones relativas de las incertidumbres en las entradas del modelo a las incertidumbres en el producto del mismo.





APÉNDICE 3

EJEMPLOS DE EVALUACIÓN CUALITATIVA DEL RIESGO DE RAM TRANSMITIDA POR LOS ALIMENTOS

Si bien se fomenta la evaluación cuantitativa del riesgo, a menudo se prefiere una evaluación de riesgos cualitativa debido a que su demanda potencial de datos es inferior. Sin embargo, la profundidad del estudio, el nivel de examen y los niveles de lógica y razonamiento a que debería atenderse un planteamiento cualitativo no son inferiores a los del enfoque cuantitativo.

Los siguientes ejemplos ilustran posibles enfoques para realizar una evaluación de riesgos cualitativa. No obstante, no se deben considerar como enfoques recomendados o aceptados para su adopción por defecto. Los procesos de reflexión y debate que rodean a la elaboración de categorías para la exposición o a la categorización del peligro (por ejemplo, "infrecuente", "alto", etc.), así como la manera como estas categorías se traducen en el resultado final referente al riesgo, son una parte esencial del proceso de toma de decisiones y gestión de riesgos. Los elementos fundamentales del desarrollo de una evaluación de riesgos cualitativa se podrían agrupar en tres tareas básicas:

- la elaboración de declaraciones cualitativas o escalas de puntuación para describir la evaluación de la exposición (p. ej.: "alto", "medio", etc.), con cuidadosa atención a las implicaciones y la interpretación de estas categorizaciones;
- el proceso a través del cual las diferentes categorías o puntuaciones de caracterización del peligro y la exposición se combinan e integran en niveles generales de riesgo (p.ej.: en qué se traduce un "bajo" en exposición y un "alto" en caracterización del peligro, y si ello es diferente de "mediano" en ambos criterios).

Actualmente no existe ninguna categoría predefinida de caracterización del peligro o evaluación de la exposición que se pueda emplear, y para ciertas situaciones podrían ser más adecuadas categorías diferentes. También puede variar el enfoque empleado para integrar la evaluación de la exposición y la caracterización del peligro.

EJEMPLO 1

Ejemplo de puntuación de la evaluación de la exposición

Habitualmente, en una evaluación de riesgos cualitativa, la probabilidad de que la población se vea expuesta al peligro se refleja en una serie de declaraciones



cualitativas. La evaluación de riesgos cualitativa requiere la opinión de expertos o bien otros procesos formalizados, transparentes y documentados a fin de tomar los datos disponibles y convertirlos en una medida de la probabilidad de exposición. A título ilustrativo, la probabilidad se ha convertido en las siguientes categorías y puntuaciones:

- Insignificante (0): prácticamente no existe probabilidad de que pueda haber exposición al peligro.
- Moderada (1): hay cierta probabilidad de exposición.
- Alta (2): existe una probabilidad significativa de exposición.

Para facilitar el proceso por medio del cual se combinarán posteriormente la caracterización del peligro y la exposición, en este ejemplo se ha asignado tanto una declaración que refleja la probabilidad de exposición como una puntuación correspondiente. La descripción de las declaraciones categóricas incluye una evaluación que proporciona mayor detalle en cuanto a la interpretación que subyace a cada una de las categorías.

Ejemplo de puntuación de la caracterización del peligro

La caracterización del peligro traduce los resultados de esta etapa en declaraciones cualitativas que reflejan las consecuencias de la exposición a un peligro. A continuación se muestran ejemplos de categorías que podrían resultar útiles en el caso de una enfermedad zoonótica transmitida por los alimentos:

- Insignificante (0): la probabilidad de enfermedad después de la exposición a microorganismos RAM es la misma que para los organismos susceptibles y los efectos resultantes de la enfermedad no son diferentes.
- Leve (1): la probabilidad de enfermedad después de la exposición a microorganismos RAM es la misma que para los organismos susceptibles, pero los efectos posteriores a la enfermedad son más graves y requieren hospitalización.
- Moderado (2): la probabilidad de enfermedad después de la exposición a microorganismos RAM es más alta; los efectos posteriores a la enfermedad son más serios y requieren hospitalización.
- Grave (3): la probabilidad de enfermedad tras una exposición a microorganismos RAM es más alta y los efectos posteriores a la enfermedad son muy graves y requieren hospitalización; también existen posibilidades de que fracasen los tratamientos, con lo que se requeriría una hospitalización prolongada.

Ejemplo de resultado de la caracterización del riesgo

En última instancia, la evaluación de la exposición y la caracterización del peligro se tienen que integrar en la caracterización del riesgo a fin de estimar el riesgo. Adjudicando a cada una de las categorías cualitativas (p. ej.: "alto", "medio", etc.) una puntuación numérica (p. ej.: 0, 1, 2), los resultados se pueden obtener de un modo transparente simplemente con multiplicar las puntuaciones. La caracterización



del riesgo resultante se puede traducir en categorías cualitativas de riesgo que son significativas. En este ejemplo, a los productos de la evaluación de la exposición y la caracterización del peligro se les adjudican las categorías siguientes:

- Ningún riesgo adicional: valor de 0.
- Cierto riesgo adicional: valor entre 1 y 2.
- Riesgo adicional alto: valor entre 3 y 4.
- Riesgo adicional muy alto: valor entre 5 y 6.

Los resultados también se pueden presentar gráficamente, como se muestra a continuación, para proporcionar una idea más clara de cómo se juzga que un resultado entraña un "riesgo adicional muy alto" o "ningún riesgo adicional", por ejemplo.

		Evaluación de la exposición		
		Insignificante	Moderada	Alta
Caracterización del peligro	Insignificante	0	0	0
	Leve	0	1	2
	Moderado	0	2	4
	Grave	0	3	6

Legenda

Insignificante	0 = Ningún riesgo adicional
Leve	1-2 = Cierto riesgo adicional
Moderado	3-4 = Alto riesgo adicional
Grave	6 = Muy alto riesgo adicional

EJEMPLO 2

Ejemplo de puntuación de la evaluación de la exposición

Para determinar cualitativamente la probabilidad de exposición humana a un microorganismo RAM específico a través de un alimento, un pienso, una especie animal o una planta dados se puede emplear la clasificación "insignificante", "baja", "media", "alta" y "no evaluable". Las diferentes clasificaciones se definen a continuación:

- Insignificante: la probabilidad de exposición de las personas susceptibles es muy baja.
- Baja (improbable): la probabilidad de exposición de las personas susceptibles es baja, pero tal exposición es posible.
- Media (probable/posible): la exposición de las personas susceptibles es probable.
- Alta (casi segura): la probabilidad de exposición de las personas susceptibles es segura o muy alta.
- No evaluable: la probabilidad de exposición de las personas susceptibles no puede evaluarse.



Cuadro 2. Integración de los resultados de las etapas de caracterización del peligro y evaluación de la exposición en la estimación cualitativa del riesgo

Evaluación de la exposición	Caracterización del peligro	Caracterización cualitativa del riesgo
Probabilidad de la exposición	Gravedad de los efectos adversos para la salud	
Insignificante	Insignificante	Insignificante
Baja (poco probable)	Insignificante	Insignificante
Media (posible)	Insignificante	Bajo
Alta (casi segura)	Insignificante	Bajo
Insignificante	Bajo (leve)	Bajo
Baja (poco probable)	Bajo (leve)	Bajo
Media (posible)	Bajo (leve)	Medio
Alta (casi segura)	Bajo (leve)	Medio
Insignificante	Medio (moderado)	Bajo
Baja (poco probable)	Medio (moderado)	Bajo
Media (posible)	Medio (moderado)	Alto/Medio
Alta (casi segura)	Medio (moderado)	Alto
Insignificante	Alto (grave)	Bajo
Baja (poco probable)	Alto (grave)	Medio
Media (posible)	Alto (grave)	Alto
Alta (casi segura)	Alto (grave)	Muy alto
Insignificante	Muy alto (mortal)	Medio/Bajo
Baja (improbable)	Muy alto (mortal)	Alto
Media (posible)	Muy alto (mortal)	Muy alto
Alta (casi segura)	Muy alto (mortal)	Muy alto



Ejemplo de puntuación de la caracterización del peligro

Los efectos adversos para la salud humana relacionados con la resistencia a los antimicrobianos (es decir, los criterios de riesgo) se pueden clasificar cualitativamente como se indica a continuación²³. En este ejemplo, se considera que los efectos adversos para la salud asociados con microorganismos resistentes a los antimicrobianos de importancia crítica en la medicina humana³ tendrán probablemente una consecuencia más grave que los vinculados a microorganismos resistentes a otros antimicrobianos:

- Insignificante: ninguna consecuencia adversa para la salud humana o dentro de límites normales.
- Leve: los síntomas son mínimamente fastidiosos y no hace falta ninguna terapia.
- Moderado: los síntomas son más pronunciados, o de una naturaleza más sistémica que los síntomas leves, pero sin peligro de muerte. Por lo general se indica alguna forma de tratamiento.
- Grave: los síntomas son potencialmente mortales y requieren tratamiento sistemático u hospitalización. Puede aumentar la gravedad debido al microorganismo RAM transmitido por los alimentos.
- Mortal: contribuye directa o indirectamente a la muerte del individuo. Es probable el fracaso del tratamiento debido al microorganismo RAM transmitido por los alimentos.

Ejemplo de puntuación de la caracterización del riesgo

En una evaluación de riesgos cualitativa, la estimación del riesgo se puede integrar dentro de las consideraciones cualitativas (descriptivas) "insignificante", "bajo", "medio", "alto" y "muy alto" a partir de los resultados de las etapas de evaluación de la exposición y caracterización del peligro. En el Cuadro 2 se ofrece un ejemplo de integración.





Código
de prácticas para
reducir al mínimo
y contener
la resistencia a los
antimicrobianos

CAC/RCP 61-2005
Adoptado en 2005





203	<i>Siglas</i>
205	1. Introducción
206	2. Propósitos y objetivos
207	3. Responsabilidades de las autoridades de reglamentación
209	3.1 Control de calidad de los agentes antimicrobianos
210	3.2 Evaluación de la eficacia
211	3.3 Evaluación del potencial de los medicamentos veterinarios antimicrobianos de seleccionar microorganismos resistentes
211	3.4 Determinación de IDA (ingesta diaria admisible), LMR (límites máximos de residuos) y períodos de suspensión del tratamiento para los medicamentos veterinarios antimicrobianos
212	3.5 Establecimiento de un resumen de las características del producto para cada medicamento veterinario antimicrobiano destinado a animales productores de alimentos
212	3.6 Programas de vigilancia
213	3.7 Distribución de medicamentos veterinarios antimicrobianos en la medicina veterinaria
214	3.8 Control de la publicidad
214	3.9 Capacitación de los usuarios de medicamentos veterinarios antimicrobianos
214	3.10 Desarrollo de la investigación
215	3.11 Recolección y destrucción de medicamentos veterinarios antimicrobianos no utilizados
215	4. Responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria
215	4.1 Autorización de comercialización de medicamentos veterinarios antimicrobianos para los animales productores de alimentos
215	4.2 Comercialización y exportación de productos medicinales veterinarios
216	4.3 Publicidad
216	4.4 Capacitación
216	4.5 Investigación



- 216 5. Responsabilidades de los distribuidores mayoristas y minoristas
- 216 6. Responsabilidades de los veterinarios
 - 218 6.1 Uso no previsto en la etiqueta
 - 219 6.2 Registro
 - 219 6.3 Capacitación
- 219 7. Responsabilidades de los productores
- 221 8. Conclusiones

- 222 *Notas finales*
- 223 *Glosario y definición de términos*

SIGLAS

CAC	Comisión del Codex Alimentarius
CAC/RCP	Comisión del Codex Alimentarius/Código de prácticas
CCRVDF	Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
IDA	Ingesta diaria admisible
LMR	Límite máximo de residuos
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMS	Organización Mundial de la Salud
VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Cooperación veterinaria internacional sobre la armonización de requisitos técnicos para el registro de productos medicinales veterinarios)





1. INTRODUCCIÓN

Este documento brinda orientación adicional para el uso responsable y prudente de los antimicrobianos en los animales productores de alimentos y debería leerse junto con el Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos (CAC/GL 71-2009). Su objetivo es reducir al mínimo los posibles efectos adversos en la salud pública del uso de agentes antimicrobianos en los animales productores de alimentos, en particular el desarrollo de resistencia de los antimicrobianos. También es importante para asegurar el uso inocuo y efectivo de los medicamentos veterinarios antimicrobianos en la medicina veterinaria conservando su eficacia. Este documento define las respectivas responsabilidades de las autoridades y los grupos que intervienen en la autorización, producción, control, distribución y uso de los antimicrobianos veterinarios, en concreto las autoridades de reglamentación nacionales, la industria farmacéutica veterinaria, los veterinarios, o los distribuidores y productores de animales de los que se obtienen alimentos.

El procedimiento de autorización comercial desempeña un papel importante en el establecimiento de las bases para el uso prudente de medicamentos veterinarios antimicrobianos en los animales productores de alimentos por medio de indicaciones de etiquetado, instrucciones de uso y advertencias claras.

Distintas organizaciones han elaborado varios códigos de prácticas relacionados con el uso y las condiciones de empleo de medicamentos veterinarios antimicrobianos. En la elaboración de este Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos se tuvieron en cuenta dichos códigos y se incorporaron algunos de sus elementos.

Para ser fiel a la misión del Codex, el presente Código se concentra en el uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos. Se sabe que la resistencia a los antimicrobianos es también un problema ecológico, y que su gestión puede requerir que se trate el asunto de la persistencia de microorganismos resistentes en el medio ambiente. Aunque esta cuestión es más relevante para el CCRVDF con respecto a los animales productores de alimentos, los mismos principios se aplican a las mascotas, que también pueden hospedar microorganismos resistentes.



2. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

Es imprescindible que todas las personas que intervienen en la autorización, elaboración, venta y suministro, prescripción y uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos actúen lícita y responsablemente y con la mayor prudencia a fin de limitar la diseminación de microorganismos resistentes entre los animales y proteger así la salud de los consumidores.

Los medicamentos antimicrobianos son herramientas poderosas para el tratamiento y control de enfermedades infecciosas en los animales. Este código y las directrices existentes para el uso responsable de agentes antimicrobianos en los animales productores de alimentos incluyen recomendaciones destinadas a impedir o reducir la selección de microorganismos resistentes a los antimicrobianos en animales y seres humanos con el fin de:

- Proteger la salud de los consumidores garantizando la inocuidad de los alimentos de origen animal destinados al consumo humano.
- Prevenir o reducir tanto como sea posible la transferencia directa e indirecta de microorganismos resistentes o determinantes de resistencia dentro de la población animal y de los animales productores de alimento a los seres humanos.
- Prevenir la contaminación de alimentos de origen animal por residuos de antimicrobianos que excedan los LMR establecidos.
- Cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de conservar la salud de los animales.

Este código no trata cuestiones ambientales relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos que deriva del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos, pero exhorta a todas las partes interesadas a considerar los aspectos ecológicos en la aplicación del Código. Deberían realizarse esfuerzos para garantizar que se mantengan al mínimo los reservorios ambientales de medicamentos veterinarios antimicrobianos, organismos resistentes a los antimicrobianos y determinantes de resistencia antimicrobiana. En particular:

- Las autoridades de reglamentación deberían evaluar el impacto ambiental de los usos propuestos de medicamentos veterinarios antimicrobianos conforme a las directrices nacionales o las directrices internacionales reconocidas.¹
- Se deberían realizar investigaciones sobre los microorganismos resistentes en el medio ambiente y la magnitud de la transferencia de determinantes de resistencia entre microorganismos en el ambiente.

El uso responsable de medicamentos veterinarios antimicrobianos en los animales productores de alimento:

- Es controlado por los profesionales veterinarios o terceros con la experiencia requerida.

¹ VICH (2000) – Guidelines on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products, Phase I. http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_s7.pdf



- Es parte de las buenas prácticas veterinarias y las buenas prácticas ganaderas, y toma en cuenta prácticas de prevención de enfermedades como el uso de vacunas y mejoras en las condiciones de cría del ganado.
- Su propósito es limitar el empleo de los medicamentos veterinarios antimicrobianos conforme a sus usos aprobados y previstos; toma en consideración el muestreo y ensayo en la granja de aislamientos obtenidos de animales productores de alimentos durante su producción, si corresponde, y realiza ajustes al tratamiento cuando los problemas se tornan evidentes.
- Debería basarse en los resultados de la vigilancia y seguimiento de la resistencia (pruebas de cultivos microbianos y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos) así como en la experiencia clínica.
- No incluye el uso de estimulación del crecimiento para los medicamentos veterinarios antimicrobianos que pertenecen a las clases de agentes antimicrobianos utilizados (o presentados para su aprobación) o que pueden causar resistencia cruzada en los seres humanos, en ausencia de un análisis de riesgos. Este análisis de riesgos debería:
 - ser realizado por las autoridades de reglamentación nacionales pertinentes;
 - basarse en pruebas científicas adecuadas; y
 - concentrarse en las posibles repercusiones en la resistencia a antimicrobianos utilizados en la medicina humana.
- Incluye a todas las partes interesadas, en concreto:
 - las autoridades de reglamentación y científicas;
 - la industria farmacéutica veterinaria;
 - los distribuidores y terceros que manipulan medicamentos veterinarios antimicrobianos;
 - los veterinarios, farmacéuticos y productores de animales de los que se obtienen alimentos.

3. RESPONSABILIDADES DE LAS AUTORIDADES DE REGLAMENTACIÓN

Las autoridades nacionales de reglamentación, a las que compete otorgar la autorización de comercialización de antimicrobianos para su uso en los animales productores de alimentos, desempeñan un papel importante en la especificación de los términos de dicha autorización y en el suministro de la información adecuada a los veterinarios a través de las etiquetas de los productos o por otros medios, a fin de respaldar el uso prudente de medicamentos veterinarios antimicrobianos en los animales productores de alimentos. Es responsabilidad de las autoridades de reglamentación elaborar directrices actualizadas sobre los datos requeridos para evaluar las solicitudes de autorización de medicamentos veterinarios antimicrobianos. Los gobiernos nacionales, en cooperación con los profesionales veterinarios y de salud



pública, deberían adoptar un enfoque dinámico a los fines de promover el uso prudente de antimicrobianos en los animales productores de alimentos como un elemento de estrategia nacional para contener la resistencia a los antimicrobianos. La estrategia nacional debería incluir también otros elementos como buenas prácticas ganaderas, políticas de vacunación y el desarrollo de un sistema de atención veterinaria en las granjas. Todos estos elementos deberían ayudar a reducir la prevalencia de las enfermedades animales que requieren tratamiento con antimicrobianos. El estímulo del crecimiento con medicamentos antimicrobianos pertenecientes a las clases de agentes antimicrobianos utilizados (o presentados para su aprobación) en seres humanos y animales debería terminar o abandonarse gradualmente en ausencia de análisis de riesgos, como se describe en la Sección 2.

Es responsabilidad de la compañía farmacéutica o patrocinadora² presentar los datos solicitados por las autoridades de reglamentación para el otorgamiento de la autorización de comercialización.

El uso de agentes antimicrobianos en los animales productores de alimentos requiere una autorización de comercialización que será otorgada por las autoridades competentes sólo si se cumplen los criterios de inocuidad, calidad y eficacia.

El examen de expedientes/solicitudes de autorización medicamentos debería incluir una evaluación de los riesgos, tanto para los animales como para los seres humanos, que resultan del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos en los animales productores de alimentos. La evaluación debería concentrarse en cada producto antimicrobiano específico, pero tener en cuenta la clase de antimicrobianos a la cual pertenece el principio activo en cuestión.

La evaluación de inocuidad debería incluir el examen del impacto que podría tener en la salud humana el uso propuesto en los animales productores de alimentos, incluidas las consecuencias sanitarias de la resistencia al antimicrobiano que se desarrolla en los microorganismos presentes en los animales productores de alimentos y en su ambiente debido al uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos.

Si se indican escalas de dosis o tratamientos de distinta duración, las autoridades nacionales deberían brindar asesoramiento, en la etiqueta del producto aprobado, sobre las condiciones que reducirán al mínimo el desarrollo de resistencia, cuando esta información esté disponible.

Las autoridades competentes deberían asegurarse de que todos los agentes antimicrobianos utilizados en animales productores de alimentos sean recetados por un veterinario u otras personas debidamente capacitadas y autorizadas de conformidad con las leyes nacionales. (Véanse las Directrices de la OIE sobre resistencia a los antimicrobianos: uso prudente y responsable de los agentes antimicrobianos en la medicina veterinaria *Terrestrial Animal Health Code*, Apéndice 3.9.3)

² Según se define en las Directrices de la VICH sobre buenas prácticas clínicas, http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_st7.pdf



No deben administrarse medicamentos veterinarios antimicrobianos a animales a menos que estos productos hayan sido evaluados y autorizados para dicho uso por las autoridades competentes o que su uso esté permitido por directrices o leyes no incluidas en las etiquetas. Las autoridades de reglamentación deberían agilizar, en lo posible, el proceso de aprobación de la comercialización de nuevos preparados de medicamentos veterinarios antimicrobianos que se considere que poseen el potencial de brindar un aporte importante al control de la resistencia antimicrobiana.

Los países que no cuentan con los recursos necesarios para poner en práctica un procedimiento de autorización eficiente para los medicamentos veterinarios antimicrobianos, y donde el suministro de productos medicinales veterinarios depende en su mayoría de las importaciones provenientes de países extranjeros, deberían:

- garantizar la eficiencia de sus controles administrativos aplicados a la importación de dichos medicamentos veterinarios antimicrobianos;
- buscar información sobre las autorizaciones válidas en otros países, y
- desarrollar la colaboración técnica necesaria con autoridades experimentadas para verificar la calidad de los medicamentos veterinarios antimicrobianos importados, así como la validez de las condiciones de uso recomendadas. Otra posibilidad es que una autoridad nacional delegue en una institución competente la responsabilidad de emitir certificaciones de calidad para los medicamentos veterinarios antimicrobianos.

Todos los países deberían hacer el mayor esfuerzo posible para combatir activamente la producción, publicidad, comercio, distribución y uso de ingredientes activos y productos farmacéuticos a granel ilegales o falsificados. Las autoridades de reglamentación de los países importadores podrían solicitar a la industria farmacéutica certificados de calidad o de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación expedidos por la autoridad nacional de reglamentación del país exportador.

3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

La autoridad de reglamentación deberá garantizar que los controles de la calidad se apliquen de conformidad con las directrices internacionales y en cumplimiento de las disposiciones sobre las buenas prácticas de elaboración, en particular:

- Garantizar que la calidad y concentración (estabilidad) de los medicamentos veterinarios antimicrobianos en la forma o formas de dosificación comercializadas se mantengan y se almacenen apropiadamente hasta la fecha de vencimiento, establecida en las condiciones de almacenamiento recomendadas.
- Garantizar la estabilidad de los medicamentos veterinarios antimicrobianos al ser mezclados con el pienso o el agua de beber.
- Garantizar que todos los medicamentos veterinarios antimicrobianos sean elaborados con la calidad y pureza adecuadas.



3.2 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Deben generarse datos preclínicos a los fines de establecer un régimen de dosificación adecuado, necesario para garantizar la eficacia del medicamento veterinario antimicrobiano y limitar la selección de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Cuando corresponda, dichos estudios preclínicos deberían incluir estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos como guía para establecer el régimen de dosificación más adecuado.

La información farmacodinámica importante puede incluir:

- el modo de acción;
- el espectro de actividad antimicrobiana de la sustancia;
- la identificación de las especies bacterianas naturalmente resistentes de interés para el uso de los medicamentos veterinarios antimicrobianos;
- las concentraciones mínimas del antimicrobiano que resultan inhibitorias o bactericidas;
- la determinación de si la actividad del antimicrobiano depende, exclusivamente o en parte, del tiempo o la concentración, y
- la evaluación de la actividad en el lugar de infección.

La información farmacocinética importante puede incluir lo siguiente:

- biodisponibilidad según la vía de administración;
- concentración del medicamento veterinario antimicrobiano en el lugar de infección y su distribución en el animal tratado;
- metabolismo que puede producir la inactivación de los medicamentos veterinarios antimicrobianos, y
- vías de excreción.

Debe justificarse el uso de combinaciones fijas de agentes antimicrobianos tomando en cuenta lo siguiente:

- farmacodinámica (efectos sumados o sinérgicos en el microorganismo objeto), y
- farmacocinética (mantenimiento de los niveles de antimicrobianos asociados responsables de los efectos sumados o sinérgicos en el lugar de infección durante el período de tratamiento).

Deben generarse datos clínicos para confirmar la validez de las indicaciones proporcionadas y los regímenes de dosificación establecidos durante la fase preclínica.

Los criterios que han de considerarse incluyen:

- parámetros para evaluar la eficacia, cualitativa y cuantitativamente;
- diversidad de los casos clínicos encontrados al llevar a cabo los estudios clínicos;
- cumplimiento, en los protocolos de ensayos clínicos, de buenas prácticas clínicas como las indicadas en las directrices de la VICH³, y
- idoneidad de los casos clínicos estudiados con arreglo a criterios clínicos y microbiológicos adecuados.



3.3 EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS DE SELECCIONAR MICROORGANISMOS RESISTENTES

Cuando corresponda, deben utilizarse los datos obtenidos de ensayos preclínicos o clínicos para evaluar las posibilidades de que los microorganismos objeto del tratamiento, transmitidos por los alimentos o comensales desarrollen o adquieran resistencia.

Debe brindarse información idónea para respaldar la adecuada evaluación de la inocuidad de los medicamentos veterinarios antimicrobianos considerados para autorizar su uso en animales productores de alimentos. Las autoridades de reglamentación deben formular criterios para conducir tales evaluaciones e interpretar sus resultados. Las directrices existentes para la evaluación del riesgo de resistencia a los antimicrobianos, tales como las Directrices de la OIE⁴, pueden ser utilizadas para obtener información más general. El tipo de información que ha de considerarse en dichas evaluaciones puede incluir, sin limitarse a ello, lo siguiente:

- la vía y el nivel de exposición humana a microorganismos transmitidos por los alimentos u otros organismos resistentes;
- el grado de resistencia cruzada dentro de la clase de antimicrobianos y entre las distintas clases de estas sustancias;
- el nivel de resistencia preexistente, si lo hubiera, en los patógenos que causan infecciones gastrointestinales en los seres humanos (determinación de valores de referencia), y
- la concentración del componente activo en los intestinos del animal en el nivel de dosificación definido.

3.4 DETERMINACIÓN DE IDA (INGESTA DIARIA ADMISIBLE), LMR (LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS) Y PERÍODOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS

Al determinar las IDA y los LMR para los medicamentos veterinarios antimicrobianos, la evaluación de inocuidad se lleva a cabo de conformidad con las directrices internacionales y debería incluir la determinación de los efectos tanto microbiológicos (p. ej., posibles efectos biológicos en la flora intestinal humana) como toxicológicos y farmacológicos.

Debe determinarse para cada agente antimicrobiano una ingesta diaria admisible (IDA) y un límite máximo de residuos (LMR) para productos alimenticios pertinentes (es decir, carne, pescado, leche, huevos y miel). Los LMR son necesarios para que los laboratorios de control reconocidos oficialmente puedan dar vigilar el cumplimiento de los usos aprobados para los medicamentos veterinarios antimicrobianos. Deben establecerse períodos de suspensión del tratamiento

⁴ Resistencia antimicrobiana: metodología de análisis de rie Directrices de la VICH sobre buenas prácticas clínicas, http://vich.eudra.org/pdf/2000/G109_st7.pdf sgos para el impacto potencial en la salud pública de las bacterias de origen animal resistentes a antimicrobianos, http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003a_r20314.htm



para cada medicamento veterinario antimicrobiano, lo que hará posible que se produzcan alimentos de conformidad con los LMR.

Deben establecerse períodos de suspensión del tratamiento para cada medicamento veterinario antimicrobiano tomando en cuenta lo siguiente:

- los LMR determinados para el medicamento veterinario antimicrobiano en cuestión;
- la forma farmacéutica;
- la especie animal a la que se aplica el tratamiento;
- el régimen de dosificación y la duración del tratamiento;
- la vía de administración.

3.5 ESTABLECIMIENTO DE UN RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PARA CADA MEDICAMENTO VETERINARIO ANTIMICROBIANO DESTINADO A ANIMALES PRODUCTORES DE ALIMENTOS

El resumen de las características del producto contiene la información necesaria para el uso adecuado de medicamentos veterinarios antimicrobianos. Constituye, para cada uno de ellos, la referencia oficial del contenido de su etiqueta y del folleto incluido en el envase. Dicho resumen incluirá lo siguiente:

- propiedades farmacológicas;
- especie animal la que se destina;
- indicaciones;
- microorganismos que el medicamento combate;
- dosificación y vía de administración;
- períodos de suspensión del tratamiento;
- incompatibilidades;
- tiempo de conservación;
- inocuidad para quienes administran el medicamento;
- precauciones particulares antes del uso;
- instrucciones para la devolución o la eliminación adecuada de productos no utilizados o vencidos;
- cualquier información sobre las condiciones de uso relacionadas con la posible selección de resistencia, a fin de brindar orientación para el uso prudente;
- clase e ingrediente activo del medicamento veterinario antimicrobiano.

3.6 PROGRAMAS DE VIGILANCIA

La autoridad responsable deberá crear un método estructurado para la investigación y presentación de informes sobre la incidencia y la frecuencia con que se presenta resistencia a los antimicrobianos. A los efectos de este Código, se debería dar prioridad a la evaluación de la resistencia a los antimicrobianos en los microorganismos transmitidos por alimentos.

Por motivos de eficiencia, los métodos utilizados para establecer dichos programas (técnicas de laboratorio, muestreo, elección de medicamentos veterina-



rios antimicrobianos y microorganismos) deberían armonizarse lo más posible en el ámbito internacional (véanse p. ej. los documentos de la OIE sobre “Armonización de programas nacionales de seguimiento y vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en animales y alimentos de origen animal” http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm y “Normalización y armonización de los métodos de laboratorio empleados para detectar y cuantificar la resistencia a los antimicrobianos” http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm).

La vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana debería estar acompañada preferentemente de datos sobre las cantidades de medicamentos veterinarios antimicrobianos utilizados por los veterinarios y otros usuarios autorizados en los animales productores de alimentos. Dichos datos podrían reunirse a través de una o más de las siguientes fuentes:

- datos de producción de los fabricantes;
- importadores y exportadores;
- de ser posible, datos sobre el uso previsto y real de parte de los fabricantes, distribuidores, mayoristas y minoristas incluidos los molinos forrajeros, y registros de prescripciones veterinarias;
- encuestas entre veterinarios, hacendados y productores de animales de los que se obtienen alimentos.

La autoridad de reglamentación deberá disponer de un programa de farmacovigilancia para seguir de cerca las reacciones adversas a los medicamentos veterinarios antimicrobianos e informar de ellas, incluso cuando no se obtenga la eficacia esperada en relación con la resistencia antimicrobiana. La información reunida a través del programa de farmacovigilancia debe formar parte de la estrategia general destinada a reducir al mínimo la resistencia a los antimicrobianos.

En caso de que la evaluación de los datos recabados de la farmacovigilancia y otras formas de seguimiento posteriores a la autorización, incluida eventualmente la vigilancia específica de la resistencia a los antimicrobianos, indiquen que es necesario reevaluar las condiciones de uso de un cierto medicamento veterinario antimicrobiano, las autoridades de reglamentación deberán esforzarse por realizar esa nueva evaluación.

3.7 DISTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS EN LA MEDICINA VETERINARIA

La autoridad competente deberá asegurarse de que todos los medicamentos veterinarios antimicrobianos utilizados en animales productores de alimentos sean, en lo posible:

- recetados por un veterinario u otra persona debidamente capacitada y autorizada conforme a las leyes nacionales, o utilizados en las condiciones que estipule la legislación nacional;
- suministrados sólo a través de sistemas de distribución habilitados/autorizados;
- administrados a los animales por un veterinario o bajo la supervisión de



éste, o por otra persona debidamente capacitada y autorizada conforme a las leyes nacionales; y que

- se mantengan registros adecuados de su administración (véase el Sección 7, Responsabilidades de los veterinarios: sección “Registro”).

3.8 CONTROL DE LA PUBLICIDAD

La publicidad de antimicrobianos debería realizarse de una manera congruente con las directrices de uso prudente y con cualquier otra recomendación reglamentaria específica para el producto.

Toda publicidad sobre antimicrobianos debe ser controlada por las autoridades competentes.

Las autoridades deben asegurarse de que la publicidad de los productos antimicrobianos:

- cumpla con la autorización de comercialización otorgada, en particular con el contenido del resumen de las características del producto, y
- cumpla con las leyes nacionales de cada país.

3.9 CAPACITACIÓN DE LOS USUARIOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS

Debe llevarse a cabo la capacitación de los usuarios de antimicrobianos para garantizar al consumidor la inocuidad de los alimentos de origen animal y, por consiguiente, la protección de la salud pública. Deberían participar en la capacitación todas las organizaciones profesionales pertinentes, las autoridades de reglamentación, la industria farmacéutica, las facultades veterinarias, los institutos de investigación y las asociaciones profesionales así como otros usuarios aprobados, tales como granjeros y criadores de animales de los que se obtienen alimentos. Dicha capacitación debería concentrarse en lo siguiente:

- información sobre estrategias de prevención y control de enfermedades para reducir la necesidad del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos;
- información farmacocinética y farmacodinámica de interés para hacer posible el uso prudente de los medicamentos veterinarios antimicrobianos por parte del veterinario;
- la capacidad de los medicamentos veterinarios antimicrobianos de seleccionar microorganismos resistentes en los animales productores de alimentos que pueden contribuir a crear problemas de salud en animales y seres humanos, y
- la necesidad de respetar las recomendaciones de uso responsable y utilizar los agentes antimicrobianos en la cría de ganado conforme a lo dispuesto en las autorizaciones de comercialización y al asesoramiento veterinario.

3.10 DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

La autoridad competente deberá incentivar la investigación pública y privada con el fin de:



- mejorar el conocimiento de los mecanismos de acción de los antimicrobianos para optimizar los regímenes de dosificación y su eficacia;
- mejorar el conocimiento de los mecanismos de selección, aparición y diseminación de los determinantes de la resistencia;
- elaborar modelos prácticos para aplicar el concepto de análisis de riesgos a efectos de evaluar la preocupación por la salud pública originada por el desarrollo de resistencia;
- desarrollar aún más los protocolos para pronosticar, durante el proceso de autorización, las consecuencias del uso propuesto de los medicamentos veterinarios antimicrobianos en la rapidez y magnitud del desarrollo de la resistencia, y
- desarrollar y promover métodos alternativos para prevenir enfermedades infecciosas.

3.11 RECOLECCIÓN Y DESTRUCCIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS NO UTILIZADOS

Las autoridades competentes deben crear procedimientos efectivos para la recolección y destrucción inocuas de los medicamentos veterinarios antimicrobianos no utilizados o vencidos.

4. RESPONSABILIDADES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA VETERINARIA

4.1 AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS ANTIMICROBIANOS PARA LOS ANIMALES PRODUCTORES DE ALIMENTOS

Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria:

- brindar toda la información solicitada por la autoridad nacional de reglamentación a fin de determinar objetivamente la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos veterinarios antimicrobianos, y
- garantizar la calidad de dicha información en base a la aplicación de procedimientos, pruebas y estudios que cumplan con las disposiciones en materia de buenas prácticas de elaboración, de laboratorio y clínicas.

4.2 COMERCIALIZACIÓN Y EXPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES VETERINARIOS

Sólo deben comercializarse los medicamentos veterinarios antimicrobianos habilitados/autorizados oficialmente, y esto solamente mediante sistemas de distribución aprobados.

- Sólo deben exportarse los medicamentos veterinarios antimicrobianos que cumplan con las normas de calidad del país en el que fueron producidos.
- Se debe brindar a la autoridad nacional de reglamentación la información necesaria para evaluar el volumen de medicamentos veterinarios antimicrobianos comercializados.



4.3 PUBLICIDAD

Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria dar publicidad a medicamentos veterinarios antimicrobianos con arreglo a las disposiciones de la Sección 3.8 sobre las responsabilidades de las autoridades de reglamentación (control de la publicidad), y no hacer publicidad directa e impropia de los antimicrobianos entre los productores de animales de los que se obtienen alimentos.

4.4 CAPACITACIÓN

Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria participar en la capacitación de los usuarios de medicamentos veterinarios antimicrobianos según se establece en el Sección 3.9.

4.5 INVESTIGACIÓN

Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria contribuir al desarrollo de la investigación según se establece en el Sección 3.10.

5. RESPONSABILIDADES DE LOS DISTRIBUIDORES MAYORISTAS Y MINORISTAS

Los distribuidores minoristas de medicamentos veterinarios antimicrobianos sólo deben entregarlos si existe una prescripción de un veterinario u otra persona debidamente autorizada de acuerdo a las leyes nacionales; todos los productos deben estar debidamente etiquetados.

Los distribuidores deben exhortar al cumplimiento de las directrices sobre el uso responsable de los medicamentos veterinarios antimicrobianos. Deben asimismo llevar registros detallados de todos los antimicrobianos que suministran conforme a los reglamentos nacionales, indicando:

- la fecha de suministro;
- el nombre del veterinario que lo prescribe;
- el nombre del usuario;
- el nombre del producto medicinal;
- el número de lote;
- la cantidad suministrada.

Los distribuidores deben participar en la capacitación de los usuarios de antimicrobianos según se establece en el Sección 3.9.

6. RESPONSABILIDADES DE LOS VETERINARIOS⁵

Los veterinarios son responsables de identificar las enfermedades recurrentes y desarrollar estrategias alternativas para prevenir o tratar enfermedades infecciosas.

⁵ En ciertas circunstancias, puede tratarse de una persona debidamente capacitada y autorizada conforme a las leyes nacionales.



Esto puede incluir cambios en las condiciones de cría del ganado y programas de vacunación cuando existan vacunas disponibles.

Sólo deben prescribir medicamentos veterinarios antimicrobianos para los animales puestos a su cuidado, lo cual significa lo siguiente:

- el productor o agente del productor ha otorgado al veterinario la responsabilidad por la salud del animal o de la manada/bandada;
- dicha responsabilidad es real y no sólo nominal;
- el veterinario debe haber visto al animal o manada/bandada inmediatamente antes de la prescripción y suministro, o bien
- en fecha suficientemente reciente para que el veterinario posea conocimiento personal de la condición del animal o animales o el actual estado de salud de la manada o bandada a los fines de realizar un diagnóstico y prescribir medicamentos, y
- el veterinario debe llevar registros clínicos del animal o de la manada/bandada.

Se recomienda a las organizaciones profesionales veterinarias elaborar para sus miembros directrices de prácticas clínicas específicas para cada especie sobre el uso responsable de los medicamentos veterinarios antimicrobianos.

Los medicamentos veterinarios antimicrobianos sólo deben usarse cuando sea necesario y de una manera adecuada:

- Una prescripción de medicamentos veterinarios antimicrobianos debe indicar en forma precisa el régimen de tratamiento, la dosis, los intervalos de dosificación, la duración del tratamiento, el período de suspensión y la cantidad del antimicrobiano que debe administrarse según la dosificación, el número y el peso de los animales que han de ser tratados;
- Todos los medicamentos veterinarios antimicrobianos deben prescribirse y utilizarse conforme a las condiciones estipuladas en las leyes nacionales.

El uso adecuado de los medicamentos veterinarios antimicrobianos en la práctica constituye una decisión clínica que debe basarse en la experiencia y competencia local del veterinario que los prescribe y en el diagnóstico exacto, fundado en procedimientos de diagnóstico idóneos. Existirán ocasiones en las que un grupo de animales que pueda haber estado expuesto a patógenos necesite ser tratado sin recurrir a un diagnóstico exacto y a pruebas de sensibilidad antimicrobianos, a los fines de prevenir el desarrollo de enfermedades clínicas y por razones de bienestar de los animales.

La elección de un medicamento veterinario antimicrobiano está determinada por:

- La eficacia del tratamiento prevista con arreglo a:
 - la experiencia clínica del veterinario;
 - el espectro de la actividad de los antimicrobianos contra los patógenos involucrados;
 - los antecedentes epidemiológicos de la unidad de cría particularmente en relación con los perfiles de resistencia a los antimicrobianos de los



patógenos involucrados. Lo ideal es que los perfiles de los antimicrobianos se determinen antes de iniciar el tratamiento. En caso de fracasar un primer tratamiento antimicrobiano o de reaparecer la enfermedad, el uso de un segundo medicamento veterinario antimicrobiano debe basarse en los resultados de pruebas microbiológicas;

- la vía de administración adecuada;
- los resultados del tratamiento inicial;
- la farmacocinética/distribución en los tejidos conocida, para garantizar que el medicamento veterinario antimicrobiano seleccionado es activo en el lugar de infección;
- pronóstico.
- La necesidad de reducir al mínimo los efectos nocivos para la salud derivados del desarrollo de resistencia microbiana, teniendo en cuenta:
 - la elección del espectro de actividad del medicamento veterinario antimicrobiano;
 - la orientación hacia microorganismos específicos;
 - susceptibilidades conocidas o predecibles utilizando pruebas de sensibilidad a antimicrobianos;
 - regímenes de dosificación optimizados;
 - el uso de combinaciones eficaces de medicamentos veterinarios antimicrobianos;
 - la importancia de los medicamentos antimicrobianos para la medicina veterinaria y humana, y
 - la vía de administración.

Si las condiciones de la etiqueta permiten cierta flexibilidad, el veterinario debe considerar un régimen de dosificación lo suficientemente duradero para permitir la recuperación efectiva del animal, pero lo suficientemente breve como para limitar la selección de resistencia en los microorganismos comensales y/o transmitidos por los alimentos.

6.1 USO NO PREVISTO EN LA ETIQUETA

El uso no previsto en la etiqueta de un medicamento veterinario antimicrobiano puede permitirse en las circunstancias adecuadas y de conformidad con las leyes nacionales en vigor, con inclusión de los períodos de suspensión de la administración que deben aplicarse. Es responsabilidad del veterinario determinar las condiciones de uso responsable en tal caso, incluyendo el régimen terapéutico, la vía de administración y la duración del tratamiento. No debe permitirse el uso no previsto en la etiqueta de antimicrobianos promotores de crecimiento.

⁶ Asimismo los veterinarios podrán remitirse al *Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos* (CAC/GL 71-2009).



6.2 REGISTRO

Deben conservarse los registros relativos a los medicamentos veterinarios antimicrobianos, de conformidad con las leyes nacionales.⁶

Respecto a la investigación de la resistencia antimicrobiana, los veterinarios deben, en particular, hacer lo siguiente:

- anotar los resultados de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos;
- investigar las reacciones adversas a los medicamentos veterinarios antimicrobianos, incluidos los casos en que no se obtenga la eficacia prevista debido a resistencia a los antimicrobianos, e informar de éstos, según corresponda, a las autoridades de reglamentación.

Asimismo, los veterinarios deben examinar periódicamente los registros de las granjas sobre el uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos para cerciorarse del cumplimiento de sus indicaciones.

6.3 CAPACITACIÓN

Las organizaciones profesionales veterinarias deben participar en la capacitación de los usuarios de medicamentos veterinarios antimicrobianos según se establece en el Sección 3.9.

7. RESPONSABILIDADES DE LOS PRODUCTORES

Los productores son responsables de prevenir los brotes de enfermedad e implementar programas de sanidad y bienestar en sus fincas. Pueden solicitar, según corresponda, la asistencia de su veterinario o de otra persona debidamente capacitada y autorizada en conformidad con las leyes nacionales. Todas las personas que se ocupan de los animales productores de alimentos desempeñan un papel importante en cuanto a garantizar el uso responsable de los medicamentos veterinarios antimicrobianos.

Los productores de animales de los que se obtienen alimentos tienen las siguientes responsabilidades:

- usar medicamentos veterinarios antimicrobianos sólo cuando sea necesario y no en reemplazo de la buena administración e higiene de la granja u otros métodos de prevención de enfermedades tales como la vacunación;
- poner en práctica un plan sanitario, en colaboración con el veterinario a cargo de los animales, que reseñe las medidas preventivas (p. ej., un plan contra la mastitis, programas contra gusanos y de vacunación, etc.);
- usar los medicamentos veterinarios antimicrobianos en las especies, para los usos y en las dosis consignadas en las etiquetas aprobadas, y conforme a la prescripción, las instrucciones de la etiqueta de los productos o el asesoramiento del veterinario que conozca bien los animales y el lugar de producción;
- aislar a los animales enfermos y deshacerse apropiada y rápidamente de los animales muertos o moribundos en las condiciones aprobadas por las autoridades competentes;



- cumplir con las condiciones de almacenamiento de los medicamentos veterinarios antimicrobianos según la etiqueta del producto aprobada;
- ocuparse de las condiciones de higiene en lo que respecta al contacto entre las personas (veterinarios, criadores, propietarios, niños) y el animal tratado;
- cumplir con los períodos de suspensión del tratamiento recomendados para garantizar que los niveles de residuos en los alimentos de origen animal no presenten riesgos para los consumidores;
- no usar medicamentos veterinarios antimicrobianos vencidos y desechar todos los medicamentos veterinarios antimicrobianos sobrantes en conformidad con las disposiciones de las etiquetas del producto;
- informar al veterinario a cargo de la unidad en caso de enfermedades recurrentes;
- conservar todos los registros clínicos y de laboratorio, de pruebas microbiológicas y de sensibilidad si así lo requieren las autoridades de reglamentación nacionales. Estos datos deben ponerse a disposición del veterinario a cargo del tratamiento de los animales para optimizar el uso de los medicamentos veterinarios antimicrobianos.
- conservar registros adecuados de todos los medicamentos veterinarios antimicrobianos utilizados, incluyendo lo siguiente:
 - nombre del medicamento veterinario antimicrobiano/sustancia activa y número de lote;
 - nombre del proveedor;
 - fecha de administración;
 - identificación del animal o grupo de animales a los cuales se administró el agente antimicrobiano;
 - condiciones clínicas tratadas;
 - cantidad de agente antimicrobiano administrada y duración del tratamiento;
 - períodos de suspensión;
 - resultado de las pruebas de laboratorio;
 - resultado del tratamiento;
 - nombre del veterinario que prescribe el producto o de otra persona debidamente capacitada y autorizada en conformidad con las leyes nacionales.
- asegurar el manejo correcto de los residuos de origen animal y otros materiales a fin de evitar la diseminación de agentes antimicrobianos y determinantes de resistencia en el medio ambiente;
- evitar el contacto innecesario de todo el personal, incluidos los trabajadores de la granja, con bacterias resistentes, así como la transmisión de las mismas;
- colaborar con las autoridades competentes en los programas de vigilancia relacionados con la resistencia a los antimicrobianos.



8. CONCLUSIONES

Los medicamentos veterinarios antimicrobianos son herramientas muy importantes para el control de una gran cantidad de enfermedades infecciosas tanto en animales como en seres humanos. Es vital que todos los países establezcan los sistemas adecuados para garantizar la elaboración, comercialización, distribución, prescripción y uso responsable de los medicamentos veterinarios antimicrobianos, y que tales sistemas sean objeto de un control apropiado.

Este documento tiene por objeto brindar un marco que los países pueden implementar conforme a sus capacidades, pero dentro de un plazo razonable. Un método detallado ejecutado paso a paso puede resultar apropiado para algunos países a los fines de poner debidamente en práctica todos los elementos presentados en este documento.

La disponibilidad continua de medicamentos veterinarios antimicrobianos antimicrobianos, que son esenciales para el bienestar y la salud de los animales y, en consecuencia, para la salud humana, dependerá en última instancia del uso responsable de estos productos por parte de todas las personas que intervienen en la autorización, producción, control, distribución y uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos.



¹ A. Franklin, J. Acar, F. Anthony, R. Gupta †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E. J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, D. G. White, H. C. Wegener & M. L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food* ("Resistencia a los antimicrobianos: armonización de programas nacionales de seguimiento y vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en animales y alimentos de origen animal"). Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 20 (3), 859-870.

http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm

² D.G. White, J. Acar, F. Anthony, A. Franklin, R. Gupta, †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E. J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, H. C. Wegener & M. L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: standardization and harmonization of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance* ("Resistencia a los antimicrobianos: normalización y armonización de los métodos de laboratorio para detectar y cuantificar la resistencia a los antimicrobianos"). Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2001, 20 (3), 849-858.

http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm



Medicamentos veterinarios antimicrobianos

Se entiende por medicamento veterinario antimicrobiano una sustancia natural, semisintética o sintética que exhibe actividad antimicrobiana (mata los microorganismos o inhibe su crecimiento). Cuando los productos anticoccidiales tengan actividad antibacteriana deberán considerarse medicamentos veterinarios antimicrobianos, excepto que lo impida la legislación nacional.

Tratamiento de enfermedades / Uso terapéutico

Se entiende por tratamiento o uso terapéutico el uso de antimicrobianos para la finalidad específica de tratar a un animal al que se le ha diagnosticado clínicamente una enfermedad infecciosa.

Prevención de enfermedades / Uso profiláctico

Se entiende por prevención o uso profiláctico el uso de antimicrobianos en animales sanos que se consideran expuestos a riesgo de infección o antes del comienzo de una enfermedad infecciosa clínica. Este tratamiento incluye:

- el control de la diseminación de una enfermedad infecciosa diagnosticada clínicamente que se ha identificado en un grupo de animales, y
- la prevención de una enfermedad infecciosa que aún no se ha diagnosticado clínicamente.

Estímulo del crecimiento

Se entiende por estímulo del crecimiento el uso de sustancias antimicrobianas para aumentar el índice de engorde y/o la eficacia de la utilización del pienso en los animales, es decir, crecimiento obtenido por otros medios que no sean puramente nutricionales. El término NO se aplica al uso de antimicrobianos para el propósito específico de tratar, controlar o prevenir enfermedades infecciosas, incluso cuando se pueda obtener un efecto secundario de crecimiento.



THE CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION is an intergovernmental body with over 180 members established by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Health Organization (WHO).

THE CODEX ALIMENTARIUS is the main result of the Commission's work: a set of international food standards, guidelines and codes of practice with the goal to protect the health of consumers and ensure fair practices in the food trade.

LA COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS est un organisme intergouvernemental de plus de 180 membres, établi par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

LE CODEX ALIMENTARIUS est le résultat du travail de la Commission: un recueil de normes alimentaires, lignes directrices, codes d'usages dans le but de protéger la santé des consommateurs et garantir des pratiques loyales dans le commerce alimentaire.

LA COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS es un órgano intergubernamental con más de 180 miembros establecido por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

EL CODEX ALIMENTARIUS es el resultado principal del trabajo de la Comisión: un compendio de normas alimentarias, directrices, códigos de prácticas con el objetivo de proteger la salud de los consumidores y asegurar prácticas equitativas en el comercio de alimentos.



“AMR cuts across all areas of health,
involves many other sectors,
and impacts on the whole of society.”

“La résistance aux antimicrobiens
s’étend à tous les domaines de la santé,
concerne de nombreux autres secteurs
et elle a des répercussions sur l’ensemble
de la société.”

“RAM abarca todas las esferas
en materia de salud, involucra
a muchos otros sectores, y repercute
en la sociedad entera.”

ISBN 978-92-5-008610-1



9 789250 086101

I4296Tri/1/01.15