

# commission du codex alimentarius

ORGANISATION DES NATIONS UNIES  
POUR L'ALIMENTATION  
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTE

BUREAU CONJOINT: Via delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel.: 57051 Telex: 625825-625853 FAO I E-mail: Codex@fao.org Facsimile: +39(06)5705.4593

**Point 13 de l'ordre du jour**

**CX/RVDF 00/14**  
Février 2000

## **PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES**

### **COMITE DU CODEX SUR LES RESIDUS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES DANS LES ALIMENTS**

**Douzième session**  
**Washington D.C., USA, du 28 au 31 mars 2000**

#### **DOCUMENT DE TRAVAIL SUR LES DONNEES REQUISES EN VUE DE LA FIXATION DE LIMITES MAXIMALES POUR LES RESIDUS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES ADMINISTRES AUX ESPECES MINEURES** (Préparé par le Secrétariat conjoint de la FAO au JECFA)

#### **HISTORIQUE**

1. À sa 11e session en 1998, le Comité été informé que la question des données requises pour les espèces mineures était examinée à la 48e réunion du JECFA. Le Comité a accepté l'offre de la délégation de la Nouvelle Zélande de préparer un document de travail sur les données requises pour l'établissement de Limites Maximales de Résidus de médicaments vétérinaires administrés aux espèces mineures aux fins d'étude lors de la 12e session. Le Secrétaire de la FAO au JECFA a également accepté de présenter un document concernant les débats de la 52e session du JECFA sur cette question, pour être examiné par le Comité à sa 12e session. (ALINORM 99/31, para. 129 à 130)

#### **DIRECTIVES SUR LA FIXATION DES LMR POUR LES ESPECES MINEURES**

##### **DELIMITATION DU PROBLEME:**

2. Depuis le commencement des travaux entrepris par le JECFA, très peu de LMR ont été attribuées aux substances thérapeutiques s'appliquant à ce que l'on appelle les espèces animales mineures. Ce problème a déjà été identifié depuis longtemps et tant les autorités compétentes que l'industrie pharmaceutique vétérinaire ont exprimé leur inquiétude à ce sujet.

3. Cette absence de LMR pour les espèces mineures soulève des problèmes réels quant à la protection adéquate de la santé humaine au regard des résidus de médicaments vétérinaires susceptibles d'être présents dans les produits alimentaires dérivés de ces animaux. Le manque de LMR empêche les autorités compétentes

- d'établir des durées de mise à l'écart appropriées, qui sont le seul concept opérationnel fournissant au consommateur la garantie que les médicaments vétérinaires sont utilisés convenablement en ce qui concerne les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments,
- d'organiser le contrôle des résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires dérivés de ces animaux dans le cadre des programmes de contrôle et de surveillance nationaux.

4. En conséquence, il existe un besoin urgent de s'accorder sur une procédure pratique et applicable pour protéger de façon adéquate la santé publique contre les résidus de médicaments vétérinaires. Une nouvelle approche, fondée sur le concept de l'analyse des risques qui associe à la fois l'évaluation du risque et la gestion du risque devrait être étudiée.

5. En tant qu'étape première, cette contribution est limitée à la proposition d'une approche de fixation des LMR pour les espèces animales mineures pour des substances déjà pourvues de LMR pour les espèces animales majeures

6. La tâche plus complexe consistant à établir des LMR pour des substances concernant seulement les espèces animales mineures sera envisagée lors d'une seconde étape à un stade ultérieur.

### 1. DEFINITION DES ESPECES ANIMALES MINEURES

7. Les espèces animales mineures pourraient être définies comme étant celles qui ne sont pas comprises dans la liste des espèces animales majeures suivante :

- . Bovins et ovins (viande)
- . Bovins (lait)
- . Porcins
- . Poulets (y compris les œufs)

8. Une considération spéciale sera donnée plus tard aux salmonidés au paragraphe 3.

### 2. POSSIBLE EXTRAPOLATION DES ESPECES ANIMALES MAJEURES VERS LES ESPECES MINEURES

9. Sous réserve de la procédure à utiliser afin de mettre en place ce concept, une extrapolation devrait être fondée sur les correspondances suivantes entre espèces majeures et mineures tel qu'il est indiqué sur ce tableau.

Espèces majeures et leurs produits	Extrapolées vers	Espèces mineures
Viande de bovins et d'ovins		Viande d'autre ruminant
Lait de bovins		Lait d'autre ruminant
Volaille et œufs		Autres espèces ovipares et œufs, y compris les dindes
Espèces concernées (ex. ruminants, porcins)		Cheval/lapin

#### 2.1 Cas dans lesquels aucune LMR n'est nécessaire pour une substance s'appliquant à une espèce animale mineure correspondante

10. Les situations suivantes pourraient être considérées comme des cas dans lesquels il ne serait pas nécessaire d'établir des LMR pour une substance s'appliquant à des espèces animales mineures correspondantes :

- utilisation occasionnelle d'une substance,
- traitement destiné à un nombre limité d'animaux,
- administration à des animaux bien avant leur abattage (un mois).

11. L'applicabilité de ces critères doit être démontrée par des informations appropriées, fournies par le sponsor au JECFA. À la suite d'une évaluation de ces informations, le JECFA enverra sa recommandation au CCRVDF.

#### 2.2 Cas dans lesquels les LMR doivent être établies pour une substance s'appliquant à une espèce animale mineure correspondante

12. La question est d'établir dans quelle mesure et sous quelles conditions une LMR (finale ou provisoire) ayant été établie pour une espèce animale majeure peut être extrapolée vers une espèce animale mineure correspondante.

Afin de répondre à cette question, les quatre points suivants doivent être examinés.

##### 2.2.1. Les valeurs numériques des LMR

13. En prenant en considération le concept de substitution des produits alimentaires, ce qui signifie que lorsqu'un consommateur mange 300 g de viande d'une espèce animale il ne mange pas, le même jour, 300 g de la viande d'une autre espèce, la valeur de la LMR devrait être la même. En cas de différences révélées dans les études de déplétion des résidus et de distribution des résidus dans les tissus qui pourraient exister entre les espèces animales majeures et mineures et qui pourraient avoir un impact sur la longueur de la durée de la mise à l'écart, les autorités compétentes adopteront des décisions

appropriées pour les espèces animales mineures pendant la procédure d'approbation de mise sur le marché.

### **2.2.2. Identification du résidu marqueur**

14. Ceci est la question principale à considérer pour une extrapolation appropriée des espèces animales majeures vers celles mineures.

15. Il faudrait garder à l'esprit que, jusqu'à présent, le même marqueur de résidu vise tous les tissus de toutes les différentes espèces animales majeures concernées, et ce pour toutes les substances évaluées par les procédures européennes de LMR et pour lesquelles des LMR ont été établies sur une base permanente ou provisoire. On peut donc considérer que les preuves dont on dispose permettent de supposer que le même résidu sera le résidu marqueur pour toutes les espèces animales et qu'il serait ainsi possible d'accepter cette extrapolation selon laquelle le résidu marqueur accepté pour l'une des espèces animales majeures pourrait aussi être valable pour les espèces animales mineures correspondantes.

16. Toutefois, il convient d'aborder deux questions lesquelles devraient être confirmées par des informations appropriées :

1. Le résidu marqueur établi pour les espèces animales majeures correspondantes existe-t-il aussi dans les espèces animales mineures à l'étude et peut-il être utilisé en pratique dans le cadre des programmes de surveillance des résidus ?

Afin d'aborder cette première question, le sponsor devrait mener une étude appropriée sur la déplétion des résidus chez les espèces animales mineures étudiées. Ce faisant, le sponsor devrait prouver par une méthode validée correctement (voir point 4.4 sur la validation des méthodes analytiques) que le résidu marqueur, établi pour les espèces animales majeures correspondantes

- existe vraiment dans les tissus cibles correspondants (voir point 4.3 tissus cible)
- est présent dans ces tissus cibles dans des concentrations suffisamment élevées pour que ce résidu marqueur soit utilisé pour le contrôle des médicaments vétérinaires dans les aliments

Au cas où ces deux critères ne sont pas réunis, le sponsor aurait à effectuer d'autres études afin d'identifier un résidu marqueur approprié.

2. Le rapport entre ce résidu marqueur et le total des résidus qui sont habituellement rapportés par la DJA est-il de nature à être similaire pour les espèces animales majeures et mineures ?

Cette seconde question devrait être étudiée en se référant au concept de l'analyse du risque.

Compte tenu

- des différents facteurs de sécurité utilisés pour l'établissement de la DJA et de la quantité de la nourriture ingérée quotidiennement,
- de la procédure prudente utilisée pour établir les délais de mise à l'écart,
- de la consommation limitée de produits alimentaires dérivés d'espèces animales mineures,

on peut conclure que la possible incertitude demeurant quant au rapport entre le marqueur et le total des résidus pour les espèces animales mineures correspondantes n'est pas de nature à générer un quelconque problème de santé publique.

## **2.3 Tissus cibles**

17. Les tissus cibles des espèces animales majeures et mineures correspondantes devraient être les mêmes. Conformément à la règle générale du JECFA, lorsque les valeurs numériques doivent être assignées aux quatre tissus du muscle, de la graisse, du foie et des rognons, des indications devraient être données aux autorités compétentes chargées du contrôle des résidus dans les aliments sur les tissus

cibles concernés à utiliser aux fins de surveillance. La surveillance des résidus devrait être limitée à un ou deux tissus selon les espèces animales mineures considérées.

## **2.4 Validation de la méthode analytique**

18. Une méthode analytique validée correctement pour le contrôle des LMR pour des espèces animales majeures peut principalement être considérée comme applicable pour le contrôle des LMR pour les espèces mineures si les tests suivants sont diligentés:

- Détermination de la limite de détection de la méthode.
- Détermination de la limite de quantification sur des concentrations de résidus correspondant à la moitié de la LMR ou des valeurs de la LMR. Cette détermination pourrait être effectuée pour chaque concentration avec cinq renouvellements pendant trois jours consécutifs. En conséquence l'analyse statistique fournira les informations nécessaires au regard de la précision, de la répétabilité et de la reproductibilité.

## **3. SALMONIDES**

19. Il convient de reconnaître que seulement un nombre très limité de LMR ont été attribuées aux substances thérapeutiques communément utilisées pour l'élevage de poissons.

20. En raison de la consommation accrue de salmonidés, ces animaux pourraient être classés parmi les espèces animales majeures.

21. Il existe une inquiétude grandissante au sujet de la disponibilité de substances autorisées pour le traitement des salmonidés d'une part et du manque d'instruments de régulation pour contrôler les résidus dans ces espèces, d'autre part.

22. En conséquence, il pourrait être approprié d'envisager une flexibilité quant aux données techniques requises pour l'établissement des LMR chez les salmonidés.

23. Les considérations qui vont suivre pourraient justifier cette proposition:

- Jusque là, pour les substances objet d'enquêtes, les résidus marqueur déterminés pour les salmonidés ont été identiques à ceux identifiés chez les autres espèces animales.
- Pour les salmonidés, le seul produit alimentaire à considérer est le muscle (plus la peau). Dans toutes les espèces animales, incluant les salmonidés, le muscle n'est pas un tissu dans lequel une part importante de métabolisme trouve sa place. En conséquence la molécule mère pourrait très souvent être acceptée comme un marqueur valide.
- Même si, jusque là, les études comparant le métabolisme des médicaments vétérinaires chez les salmonidés et les autres espèces animales sont plutôt rares, les données disponibles ne mettent pas en lumière des différences importantes entre les espèces animales. Il semble que la seule différence réside dans la vitesse à laquelle les substances sont métabolisées. Il apparaît que, chez les poissons, le métabolisme pourrait être plus lent, spécialement lorsque la température de l'eau où les poissons vivent est plutôt froide. Par conséquent, ces remarques fournissent une justification supplémentaire au principe selon lequel les molécules mères peuvent être considérées comme des résidus marqueurs appropriés.

24. En conclusion, il est possible de considérer que les arguments proposés dans ce texte pour la fixation de LMR pour les espèces animales mineures pourraient s'appliquer également aux salmonidés. Comme cela a déjà été dit, le muscle étant le seul élément à envisager chez les salmonidés, l'application de l'extrapolation proposée implique qu'une LMR soit toujours établie pour le muscle chez les espèces animales majeures.

25. Par conséquent, les critères de données pour les espèces mineures se trouvant exposées ci-dessous au paragraphe 2.2. s'appliquent aussi aux salmonidés.

## **4. ABEILLES**

26. Le miel est irrévocablement un produit alimentaire marginal et tous les commentaires déjà effectués au sujet du nombre limité de LMR établis pour les espèces animales mineures s'appliquent

particulièrement au miel. Par conséquent, une approche pragmatique devrait être adoptée afin d'établir des LMR pour le nombre limité de substances thérapeutiques utilisées dans ce domaine.

27. Cette approche pragmatique est également justifiée par le fait que, si les bonnes pratiques d'élevage sont observées, la probabilité de trouver des résidus dans le miel est très limitée. Ainsi, il n'est pas recommandé de traiter les abeilles lorsqu'elles sont en train de butiner le nectar des fleurs et le stocker dans les ruches. Pour des raisons techniques, ce traitement qui pourrait provoquer une contamination des abeilles par les résidus, n'est pas efficace et, généralement, ces traitements sont entrepris au moins deux semaines avant que les abeilles ne commencent à collecter le nectar. Par conséquent, elles sont déjà éliminé la majeure partie des substances médicales qu'elles ont absorbées

28. De plus, il existe deux facteurs de dilution qui ont pour effet de faire baisser la concentration des résidus dans le miel. D'abord, dans ce cas, même lorsqu'elles sont traitées au moins deux semaines avant que de récolter le nectar, les abeilles contaminent les toutes premières quantités de miel produit, le reste de la production finit par diluer cette éventuelle première contamination. Le second facteur de dilution provient du fait que le fermier traite de façon habituelle les abeilles au début de la maladie. Il n'attend pas que toutes les ruches soient affectées. Habituellement seulement 10 à 20% des ruches sont traitées.

29. En conséquence, l'approche pratique suivante est suggérée pour établir des LMR pour le miel:

- La molécule mère est considérée comme le marqueur si le sponsor est capable de prouver par une méthode validée correctement que la molécule mère peut être trouvée dans le miel après que la substance à l'étude ait été donnée aux abeilles.
- La valeur numérique des LMR est déterminée à partir d'une étude de la déplétion des résidus à différents moments de la récolte afin
  - . d'estimer les résidus ingérés quotidiennement en comparaison avec la DJA.
  - . correspondre au LOQ de la méthode analytique proposée.

30. Pour le cas spécial des abeilles et quand il s'agit d'établir les LMR pour le lait, il convient de tenir compte de la formulation finale du produit et de son mode d'application car ces facteurs peuvent avoir un impact significatif sur l'apparition de résidus dans le miel.