

commission du codex alimentarius



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

ORGANISATION
MONDIALE DE LA
SANTÉ



BUREAU CONJOINT : Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel. : +39 06 57051 Telex : 625825-625853 FAO1 Email Codex@fao.org Fax : 39(06)5705.4593

Point 4 de l'ordre du jour

CX/RVDF 01/4

Novembre 2001

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

F

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Treizième session

Charleston, Caroline du Sud, États-Unis, du 4 au 7 décembre 2001

EXAMEN DU PROJET DE LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À L'ÉTAPE 7

PARTIE 1 : OBSERVATIONS SOUMISES A L'ÉTAPE 6 EN REPONSE A LA LETTRE CIRCULAIRE CL 2000/28-RVDF SUR L'AVANT-PROJET DE LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES PRESENTE EN ANNEXE 5 DE L'ALINORM 01/31.

BRÉSIL

Clenbutérol

1. Le Brésil appuie l'avancement du projet à l'étape 6 tout en faisant remarquer que les résidus de cette substance ne sont pas autorisés au Brésil.

Néomycine

2. Le Brésil appuie l'avancement du projet à l'étape 6 tout en faisant remarquer que seule la formule pour administration par voie orale est homologuée au Brésil.

Phoxime

3. Le Brésil convient que le projet soit maintenu à l'étape 5 dans l'attente des conclusions de la révision effectuée par la Communauté européenne pour se prononcer par la suite.

Somatotropine porcine

4. Le Brésil appuie l'avancement du projet à l'étape 6.

Thiamphénicol

5. Le Brésil appuie l'avancement du projet à l'étape 6.

CANADA

6. Le Canada n'appuie pas l'adoption de la LMR proposée pour le clenbutérol car il estime que les données relatives à la méthode d'analyse citée sont insuffisantes. Bien que le JECFA (bulletin Alimentation et nutrition de la FAO No 41/9) ait proposé une méthode d'une limite de quantification (LOQ) présumée de 0,05 µg/L (ou 0,05 µg/kg selon l'unité adoptée pour la LMR révisée du lait), aucune donnée n'étayait cette revendication.

7. Le Canada est d'avis que cette LMR devrait être retenue jusqu'à ce que des données confirmant la LOQ revendiquée puissent être examinées par le JECFA ou par le Groupe de travail du CCRVDF sur les méthodes d'analyse. Force est de constater qu'il n'existe pas actuellement de méthode validée pour appuyer la LMR pour le clenbutérol dans le lait.

FINLANDE**Clenbutérol**

8. L'avant-projet du Codex pour la LMR pour le lait peut être appuyé.

Néomycine

9. Les LMR établies par le Codex pour le foie et le rognon de bovins sont considérablement plus élevées que celles de l'UE. La méthode d'analyse disponible pour le foie et le rognon n'est pas entièrement validée. Les LMR proposées pour le foie et le rognon ne sont donc pas appuyées.

Phoxime

10. Les LMR proposées peuvent être appuyées à l'exception de celle pour le lait.

Somatotropine porcine

11. Aucune observation.

Thiamphénicol

12. Compte tenu de l'insuffisance des informations et de l'absence d'une méthode d'analyse validée, la proposition du Codex ne peut être appuyée.

HAÏTI

13. Aucune observation.

ESPAGNE**Clenbutérol**

14. Appuyant la LMR pour le lait, l'Espagne ne soumet aucune observation.

Néomycine

15. Nous proposons les LMR suivantes :

Espèce	Tissu	LMR (µg/kg)
Bovins	Foie	500
Bovins	Rognon	5000

Phoxime

16. Nous proposons les LMR suivantes :

Espèce	Tissu	LMR (µg/kg)
Porcins	Muscle	20
Porcins	Foie	20
Porcins	Rognon	20
Porcins	Gras	700

Thiamphénicol

17. Nous proposons les LMR suivantes :

Espèce	Tissu	LMR (µg/kg)
Porcins	Foie	50
Porcins	Rognon	50

TURQUIE

18. Aucune observation.

ÉTATS-UNIS

Clenbutérol

19. Les États-Unis appuient cette LMR. Les États-Unis acceptent la conclusion du JECFA quant à savoir que des résidus de clenbutérol dans le lait, à la suite de l'utilisation d'un agent tocolytique chez les bovins en lactation, c'est-à-dire l'injection unique de 0,8 µg/kg pc, ne comporteraient pas de risques pour la santé publique. Par conséquent, une LMR pour le lait peut être recommandée.

Néomycine

20. Les États-Unis n'appuient pas le projet de LMR pour la néomycine et recommandent qu'elle soit réévaluée par le JECFA. De nouvelles informations sont apparues depuis l'établissement par le JECFA de la DJA (1996) qui démontrait une susceptibilité héréditaire à l'ototoxicité aux aminosides provoquant un déficit auditif irréversible chez les individus génétiquement vulnérables. Par conséquent, nous demandons que le JECFA réévalue la sécurité de la néomycine d'autant plus que l'ototoxicité à la néomycine affecte principalement les fonctions cochléaires plutôt que vestibulaires.

21. De nouvelles informations pourraient justifier que l'on demande au JECFA de réévaluer les effets de la néomycine sur la microflore intestinale humaine. Les résultats préliminaires émanant d'une étude de la FDA effectuée sur la néomycine en chémostat indiquent une DSEO de 25 µg/kg/jour pour obtenir des effets sur la flore intestinale humaine. Parmi les effets observés à des doses plus élevées (250 et 2500 µg/kg/jour), notons une augmentation de la résistance aux entérocoques.

Phoxime

22. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR.

Somatotropine porcine

23. Les États-Unis appuient la décision de la JECFA de classifier les LMR pour les résidus de somatotropine porcine comme étant « non précisées » et acceptent de les avancer à l'étape 6. Les États-Unis ne sont pas au courant d'informations scientifiques qui permettraient de douter de la conclusion du JECFA à savoir que l'utilisation de la somatotropine porcine ne poserait aucun risque pour la santé humaine.

Thiamphénicol

24. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR. La 58^e réunion du JECFA (février 2002) examinera les questions en litige.

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

25. À la demande des services de la Commission, le comité chargé de l'évaluation des limites maximales de résidus pour les substances actives pharmaceutiques dans les médicaments vétérinaires, le comité des médicaments vétérinaires, a examiné la lettre circulaire RVDF 2000/28 du Codex.

26. Clenbutérol (lait de bovins) : La Communauté européenne accepte les projets de LMR Codex, les valeurs étant conformes à celles adoptées dans le cadre du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil.

Néomycine et phoxime

27. Il est recommandé d'accepter les projets suivants de LMR du Codex étant donné que ces valeurs ne sont pas fondamentalement différentes de celles adoptées par la Communauté européenne dans le cadre du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et que ces substances ne présentent aucun danger pour le consommateur : néomycine et phoxime.

Somatotropine porcine

28. Il est recommandé que la Communauté européenne n'appuie pas les avant-projets de LMR du Codex pour la substance ci-après : somatotropine porcine. Aucune évaluation de sécurité ou de résidus n'a été effectuée dans la Communauté européenne du fait de l'absence de demande.

Thiamphénicol

29. La Communauté européenne n'appuie pas les avant-projets de LMR du Codex pour le thiamphénicol en l'absence de données fiables pour la détermination de la DJA et le rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus. Le dossier soumis à la Communauté européenne par le JECFA contenait des lacunes similaires ce qui rendit impossible la détermination de LMR finales.¹

Comparaison LMR UE (CVMP)/projets de LMR CCRVDF (JECFA)

	DJA	ESPÈCE CIBLE	RÉSIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)			
				Muscle	Gras	Foie	Rognon
UE (CVMP)	2.5 µg/kg pc	Porcins	Thiamphénicol	-	-	-	-
		Poisson	Thiamphénicol	-			
Projet CCRVDF (JECFA)	0-5 µg/kg pc	Porcins	Somme du thiamphénicol et des conjugués de thiamphénicol, mesurée comme étant du thiamphénicol	50	50	100	500
		Poisson		50*			

* Muscle + peau

30. Le CVMP a établi une DJA microbiologique de 2.5 µg/kg pc en fonction de la CMI₅₀ pour le *Fusobacterium* (0.50 µg/ml) et d'une fraction biodisponible de 0.5. Étant inférieure à la DJA toxicologique (45 µg/kg pc basée sur une DSEO de 9 mg/kg pc/jour lors d'une étude de 13 jours sur

¹ La position de la Communauté européenne repose sur la décision prise par la 24^e session de la Commission du Codex Alimentarius à l'effet que « En présence d'un risque réel pour la santé humaine mais de données scientifiques insuffisantes ou incomplètes, la Commission ne devrait pas précéder à l'élaboration d'une norme mais devrait plutôt envisager la rédaction d'un texte apparenté, tel qu'un Code d'usages, à la condition que ledit texte soit basé sur des preuves scientifiques concrètes. » (Alinorm 01/41, para. 81)

des rats et un coefficient de sécurité de 200), cette DJA microbiologique a été utilisée pour le calcul des LMR.

31. Le JECFA a quant à lui établi une DJA microbiologique de 4.58 µg/kg pc en fonction de la CMI₅₀ pour le *Fusobacterium* (0.50 µg/ml) et d'une fraction biodisponible de 0.4. Dans ce cas, le JECFA a estimé que la DSEO de 5 mg/kg/jour établie dans le cadre de l'étude de cancérogénicité chez le rat constituait le résultat toxicologique le plus pertinent. Le JECFA a donc établi une DJA toxicologique de 0-50 µg/kg pc/jour en appliquant un coefficient de sécurité de 100.

32. Bien que basées sur des résultats différents, les DJA toxicologiques établies par le JECFA (0-50 µg/kg pc/jour) et par le CVMP (45 µg/kg pc/jour) sont très similaires.

33. Le JECFA a établi des LMR provisoires pour les tissus de poisson et de porcins. En raison du manque d'information sur les métabolites tissulaires, le résidu-marqueur a été défini comme la somme du thiamphénicol et des conjugués de thiamphénicol, mesurée comme étant du thiamphénicol. Le JECFA a remarqué l'absence de données permettant de déterminer le rapport entre le résidu-marqueur (RM) et le total des résidus microbiologiquement actifs (TR) pour toutes les espèces concernées. Le JECFA a reconnu que le glucuronide de thiamphénicol n'est pas microbiologiquement actif mais qu'il pouvait être converti en médicament parent microbiologiquement actif chez l'homme après ingestion. Les données quantitatives confirmant la présence de glucuronide de thiamphénicol parmi l'ensemble des résidus étaient absentes. Aucune méthode d'analyse validée n'était disponible pour mesurer le résidu-marqueur. En outre, le JECFA était d'avis que d'autres recherches devraient être effectuées pour déterminer la distribution des métabolites dans les tissus comestibles.

34. À l'inverse du JECFA, le CVMP a identifié la substance-mère comme résidu-marqueur. À l'instar du JECFA, le CVMP a jugé inadéquates les informations relatives au rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus microbiologiquement actifs et a constaté l'absence d'une méthode d'analyse validée.

35. À la lumière des lacunes du dossier évalué précédemment par le CVMP, celui-ci n'a pu recommander l'établissement de LMR définitives pour le thiamphénicol chez les porcins et le poisson suite à l'établissement des LMR provisoires au sein de l'UE, LMR qui devenaient périmées après le 1/1/2001. Le CVMP a également constaté des lacunes similaires dans le dossier soumis par le JECFA.

36. Compte tenu de lacunes majeures en matière de données fiables, la situation actuelle ne permet pas de calculer les LMR. Par conséquent, il est impossible de vérifier si les LMR établies par le JECFA constituent ou non une violation de la DJA de 2.5 µg/kg pc/jour (= 150 µg/personne/jour).

37. Compte tenu des lacunes au niveau des informations relatives au rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus, il est impossible d'appuyer le résidu-marqueur défini par le JECFA (c'est-à-dire la somme du thiamphénicol et des conjugués de thiamphénicol, mesurée comme étant du thiamphénicol). De même, il se pourrait que le choix du résidu-marqueur proposé initialement par le CVMP (c.-à-d. la substance-mère) ne soit pas justifié.

38. Le CVMP recommande que le projet de LMR du CCRDVF ne soit pas appuyé.

INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH (IFAH)

Somatotropine porcine

39. L'IFAH apprécie le fait que les évaluations et les conclusions du JECFA soient basées sur des fondements scientifiques et empreintes d'impartialité. Compte tenu des pressions accrues exercées sur les différentes délégations du Codex en raison des implications commerciales à l'échelle internationale des décisions arrêtées par le Codex, la teneur scientifique des réunions du comité du JECFA est souvent assujettie à des positions prédéterminées. Cela ne fait que rehausser le caractère scientifique impartial des conclusions du JECFA.

40. Certains estiment qu'il est de plus en plus fréquent de voir, dans le cadre des sessions du Comité du Codex, certains éléments entraver le développement de produits qui ne correspondent pas à leur philosophie en matière de production et de protection animales. L'IFAH souhaite insister sur le fait que l'établissement de normes du Codex pour les LMR ne rend pas obligatoire l'utilisation ou l'homologation d'un produit donné à l'échelle internationale. Chaque pays peut choisir de réglementer l'utilisation d'un produit au niveau interne si l'utilisation proposée ne correspond pas à ses méthodes de production animale. Quant aux pays pour lesquels l'utilisation proposée d'un produit cadre avec leurs systèmes de production animale, l'IFAH estime qu'ils ne devraient pas être pénalisés par l'absence d'une LMR officielle lorsque le produit a déjà été évalué par le JECFA et qu'il a été déterminé que ce produit soulevait peu d'inquiétude au niveau de la santé humaine. L'IFAH est particulièrement préoccupée par la situation entourant la somatotropine porcine car le JECFA a conclu, en intégrant un coefficient de sécurité considérable vis-à-vis de la consommation de résidus dans les aliments, que la présence de résidus de médicament « ne constituait pas une menace pour la santé ». Si la somatotropine porcine, qui ne soulève aucune inquiétude au niveau de la santé et qui, outre d'autres avantages, peut même être bénéfique pour la santé grâce à la consommation de porc plus maigre, ne progresse pas au cours de la prochaine session du CCRVDF, alors le Codex n'aura pas rempli son rôle en matière d'établissement de normes de sécurité alimentaire susceptibles de protéger la santé des consommateurs sans entraver inutilement le commerce des produits d'origine animale.

41. À la douzième session du CCRVDF tenue en mars 2000, l'avant-projet de LMR pour la somatotropine porcine a été avancé à l'étape 5, étant entendu que leur avancement ultérieur dépendrait du résultat des discussions du Comité du Codex sur les principes généraux, concernant les « autres facteurs légitimes ». En ce qui nous concerne, le résultat de ces discussions n'empêchait aucunement l'utilisation de la somatotropine porcine à titre de Bonne pratique vétérinaire. Les conditions d'avancement ayant été remplies, l'IFAH est d'avis que l'établissement de LMR officielles pour la somatotropine porcine devrait se faire sans plus attendre.

PARTIE 2 : OBSERVATIONS NON SOLLICITEES CONCERNANT L'AVANT-PROJET DE LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES RETENU A L'ETAPE 7 SOUS FORME D'ANNEXE IV DE L'ALINORM 01/31

CUBA

42. Cuba souscrit au contenu de l'Annexe IV de l'ALINORM 01/31.

ÉTATS-UNIS

Abamectine

43. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR. Les États-Unis appuient l'utilisation de la DJA déterminée par le JMPR pour l'abamectine. Les États-Unis souscrivent à la recommandation du JECFA voulant que l'isomère de photodégradation ne soit pas inclus dans la définition de résidu de médicament vétérinaire.

Carazolol

44. Les États-Unis partagent l'opinion du JECFA à savoir que la consommation de tissus au site d'injection 2 heures après l'administration d'un traitement se traduirait par une exposition supérieure à la dose de référence aiguë (DJA aiguë). Les États-Unis sont conscients que l'avant-projet de « Directives relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection » offrira des conseils aux pays membres sur les mesures appropriées pour faire en sorte que les résidus au site d'injection ne dépassent pas la DJA aiguë. Les États-Unis appuieront l'avancement de ces LMR dès que les Directives relatives aux résidus au site d'injection seront finalisées.

Chlotétracycline/oxytétracycline/tétracycline

45. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR pour les bovins, les porcins, les ovins, la volaille et le lait ainsi que la LMRT pour le poisson en fonction de la décision de la 12^e session du Comité. Les États-Unis ne sont pas au courant de l'existence d'informations scientifiques susceptibles de remettre en question l'évaluation de la sécurité de ces antibiotiques à base de tétracycline effectuée par le JECFA.

Cyfluthrine

46. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR en fonction de la décision de la 12^e session du Comité. Les États-Unis partagent l'opinion du JECFA voulant que les bases scientifiques des résultats d'analyse sur plan incliné soient insuffisantes pour servir de fondement à l'établissement d'une DJA. La DJA établie par le JECFA est dérivée d'une étude chronique et basée sur une prise pondérale décroissante. Cela devrait permettre de protéger adéquatement la santé publique des effets neurotoxiques potentiels de cette substance, effets qui se produisent chez les animaux à des doses plus élevées.

Éprinomectine

47. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR en fonction de la décision de la 12^e session du Comité. Les États-Unis acceptent la conclusion du JECFA voulant que sensibilité particulière aux effets toxiques de cette substance démontrée par la souris CF-1 soit imputable à un mécanisme étranger à l'homme. Par conséquent, cette espèce ne constitue pas un modèle approprié pour l'évaluation de la sécurité alimentaire qu'offre cette substance chez l'homme.

Fluméquine

48. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR en fonction de la décision de la 12^e session du Comité. Les États-Unis acceptent le fondement de la décision du JECFA de calculer la DJA en se basant sur les propriétés toxicologiques du médicament et non sur ces propriétés microbiologiques.

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

49. La 12^e session du CCRVDF de mars 2000 a demandé à la Communauté européenne de fournir les arguments scientifiques qui justifient ces prises de positions après que la Communauté se soit opposée aux avant-projets de LMR pour plusieurs substances. Les arguments scientifiques invoqués pour la cyfluthrine, l'éprinomectine et la fluméquine sont indiqués ci-dessous.

Cyfluthrine

50. L'étude chez le rat sélectionnée pour la détermination de la Dose sans effet observable (DESO) est inacceptable en raison des modifications observées au niveau des paramètres hématologiques aux différentes doses. En outre, les récentes informations sur les effets pharmacologiques et neurotoxicologiques de la cyfluthrine (la période somnifère chez la souris et l'activité locomotrice associées à l'administration de barbituriques) ont démontré l'existence d'effets à des doses inférieures à celle de la DSEO proposée par le JECFA. Toutefois, étant donné que les LMR Codex proposées sont à l'étape 4, la Communauté européenne ne s'oppose pas à leur avancement à ce stade mais tient à exprimer ses préoccupations concernant l'évaluation de cette substance et elle réclame une réévaluation. La Communauté européenne n'appuiera pas l'avancement à l'étape 8 des LMR proposées à moins que ses commentaires ne soient pris en considération et qu'elle n'obtienne des réponses satisfaisantes.

Comparaison LMR UE (CVMP)/projets de LMR CCRVDF (JECFA/JMPR)

	DJA	RÉSIDU MARQUEUR	ESPÈCE CIBLE	LMR (µg/kg)				
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
UE (CVMP)	3 µg/kg pc	Cyfluthrine	Bovins	10	50	10	10	20
Projet CCRVDF (JECFA/ JMPR)	20 µg/kg pc	Cyfluthrine	Bovins	20	200	20	20	40

51. Le CVMP a établi une DJA de 3 µg/kg pc en fonction de la DSEO de 0.3 mg/kg pc pour la prolongation de la durée somnifère du barbiturique et d'un coefficient de sécurité de 100. Le résidu-marqueur a été fixé comme étant la somme des diastéromères 4-cyfluthrine. La distribution tissulaire a été prise en considération en sélectionnant le gras comme principal tissu-cible.

52. Les LMR proposées par le Codex sont basées sur la DJA établie par le JMPR pour l'utilisation de cette substance en tant que pesticide. La DJA de 20 µg/kg pc est basée sur la DSEO de 2 mg/kg/jour dérivée d'une étude de deux ans sur la toxicité orale chez le rat et un coefficient de sécurité de 100.

53. Le CVMP s'interroge sur la DJA et les LMR proposées. Il est recommandé que le JECFA/JMPR réévalue la DJA et les LMR proposées à la lumière des observations ci-après.

54. L'étude sélectionnée comme étude de base pour la détermination de la DJA semble inappropriée pour les motifs suivants :

- La DSEO calculée à partir de l'étude chez le rat ne peut être admise. Au cours de cette étude, les rats furent exposés à des concentrations de cyfluthrine de 0, 50, 150 et 450 mg/kg d'aliments (concentrations équivalentes à 0, 2, 8 et 25 mg/kg pc chez les femelles et 0, 2,6,19 mg/kg chez les mâles). Les données indiquent que les deux concentrations élevées provoquèrent un ralentissement de la prise pondérale proportionnel à la dose administrée et une modification des paramètres hématologiques à toutes les concentrations (p. ex., les concentrations de glucose sérique et d'hémoglobine).
- Les données pharmacologiques et de récentes études sur la neurotoxicité aiguë démontrent que les effets spécifiques de la cyfluthrine ou de la β -cyfluthrine peuvent se produire à des doses inférieures, particulièrement lors de l'utilisation d'excipients qui reproduisent les émulsions gras/eau. Par conséquent, les effets pharmacodynamiques de la cyfluthrine (crémophore 2 %) incluent la prolongation de la durée somnifère du barbiturique chez la souris (o.1/0.3/1.0 mg/kg pc) pour une dose de 1 mg/kg pc (DSEO de 0.3 mg/kg pc). Les études sur la neurotoxicité indiquent des effets sur l'activité locomotrice à des doses uniques par le biais de gavage et de crémophore (LOEL de 0.5 mg/kg pc).

55. Cependant, la cyfluthrine étant actuellement à l'étape 4, il est recommandé que la Communauté européenne ne s'oppose pas pour l'instant à l'avancement des LMR proposées par le Codex. Il est plutôt convenu que les préoccupations de l'UE soient soumises au Codex et que l'on demande au JECFA/JMPR de vérifier leur évaluation et de se prononcer sur les préoccupations et les questions soulevées. Il est proposé que l'UE précise qu'elle s'opposera à l'avancement à l'étape 8 des LMR proposées par le Codex à moins que ses commentaires ne soient pris en considération et qu'elle n'obtienne des réponses satisfaisantes.

Éprinomectine

56. Après avoir réexaminé l'évaluation du JECFA, il semblerait que les LMR proposées par le Codex ne sont pas fondamentalement différentes de celles adoptées par la Communauté européenne dans le cadre du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et qu'elles ne présentent aucun danger pour la sécurité du consommateur. La Communauté européenne accepte donc les LMR proposées par le Codex pour l'éprinomectine.

Comparaison LMR UE (CVMP)/projets de LMR CCRVDF (JECFA)

	DJA	RÉSIDU MARQUEUR	ESPÈCE CIBLE	LMR (μ g/kg)				
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
UE (CVMP)	5 μ g/kg pc	Éprinomectine B1A	Bovins	50	250	1500	300	20

Projet CCRVDF (JECFA)	10 µg/kg pc	Éprinomectine B1A	Bovins	100	250	2000	300	20
-----------------------	-------------	-------------------	--------	-----	-----	------	-----	----

57. Après avoir réexaminé l'évaluation du JECFA, il semblerait que les avant-projets de LMR du CCRVDF (JECFA) offrent essentiellement le même degré de sécurité pour le consommateur que les LMR UE/CVMP. Par conséquent, le CVMP recommande que les avant-projets de LMR du CCRVDF soient appuyés.

58. Des détails scientifiques supplémentaires sont disponibles, sur demande.

Fluméquine

59. La Communauté européenne tient à faire part de ses préoccupations vis-à-vis la DJA et les LMR proposées par le JECFA. La DJA toxicologique sélectionnée est considérablement plus élevée que la DJA microbiologique fixée par la Communauté européenne et basée sur les données relatives au micro-organisme prédominant le plus sensible (*E. coli*). En outre, si l'on tient compte des différents rapports entre le résidu-marqueur et le total des résidus, la DJA européenne serait dépassée à divers degrés et pour différentes espèces. À cet égard, la seule exception serait la truite. Par conséquent, la Communauté européenne ne peut toujours pas appuyer l'avant-projet de LMR du Codex pour la fluméquine, exception faite de la LMR proposée pour la truite qui est acceptable.

Comparaison LMR UE (CVMP)/projets de LMR CCRVDF (JECFA)

	DJA	RÉSIDU MARQUEUR	ESPÈCE CIBLE	LMR (µg/kg)				
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
UE (CVMP)	8.25 µg/kg pc (microbiologique)	Fluméquine	Bovins	200	300	500	1500	50
			Ovins, porcins,	200	300	500	1500	Aucune N/D
			Poulet	400	250	800	1000	N/D
			Dinde	400	250	800	1000	N/D
			Truite	600 ¹				N/D
Projet CRVDF (JECFA)	0-30 µg/kg pc (toxicologique)	Fluméquine	Bovins, ovins, porcins, poulet	500	1000	500	3000	Aucune
			Truite	500 ¹				N/D

¹ muscle/peau dans des proportions naturelles

60. Le CVMP a établi une DJA microbiologique de 8.25 µg/kg pc en fonction de la CMI₅₀ la plus faible (0.33 µg/ml) pour le micro-organisme prédominant le plus sensible (*E. coli*). Cette DJA microbiologique étant inférieure à la DJA toxicologique, elle fut adoptée pour le calcul des LMR.

61. Le JECFA a établi une DJA microbiologique plus élevée pour la fluméquine en fonction de la CMI₅₀ de l'espèce la plus répandue au sein de la flore intestinale humaine, c.-à-d. *Fusobacterium*.

Dans ce cas, la DJA toxicologique (arrondie à 30 µg/kg pc) a entraîné l'établissement d'une DJA inférieure qui fut par conséquent adoptée par le JECFA pour le calcul des LMR. Il convient également de remarquer que les LMR établies par le JECFA ne respectent pas la distribution des résidus.

62. La DJA proposée comme fondement de l'établissement des LMR du CCRVDF est une DJA toxicologique, basée sur une DSEO de 25 mg/kg pc/jour pour l'hépatotoxicité dans le cadre d'une étude de 3 mois sur les souris et un coefficient de sécurité de 1000. Ce coefficient de sécurité levé a été retenu en raison de la durée restreinte de l'étude et des lacunes au niveau de la caractérisation du milieu des hépatocytes altérés. Les effets microbiologiques constituent cependant le paramètre le plus sensible dont il faut tenir compte pour cette substance. Ainsi, une DJA microbiologique de 8.25 µg/kg pc peut être calculée en fonction de la CMI₅₀ la plus faible (0.33 µg/ml) pour le micro-organisme prédominant le plus sensible (*E. coli*). Cette DJA est inférieure à la DJA toxicologique proposée et devrait par conséquent être retenue pour l'établissement des LMR. L'écart rapportée entre la DJA microbiologique établie par le CVMP et celle établie par le JECFA découle d'une CMI₅₀ différente et des valeurs déterminées pour le bolus fécal quotidien (150 ml par rapport à 220 ml) (voir le paragraphe 13, Rapport sommaire du CVMP, EMEA/LMR/624/99-FINAL, juillet 1999).

63. Si l'on tient compte du rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus, qui diffère selon l'espèce, et des résidus présents dans le lait, la DJA microbiologique serait dépassée à divers degrés et pour différentes espèces, ce qui est inacceptable. Cette observation ne s'applique pas dans le cas de la LMR pour la truite.

64. En outre, il convient de souligner que l'approche adoptée pour l'établissement des DJA microbiologiques fait présentement l'objet d'un examen de l'UE qui pourrait certes avoir une incidence sur l'évaluation d'analyses futures de cette substance. De plus, les activités d'harmonisation en cours, particulièrement dans le cadre du processus du VICH, auront un impact sur l'évaluation de la sécurité microbiologique.

65. Les écarts entre les LMR du CVMP et du JECFA sont imputables essentiellement aux écarts au niveau de la DJA établie, plus particulièrement au niveau de l'évaluation des effets microbiologiques. L'utilisation des LMR établies par le JECFA signifierait que 96 % de la DJA de 8.25 µg/kg pc serait utilisés pour les bovins et le poulet et qu'il ne serait plus possible d'établir une LMR pour le lait de vache. En outre, l'utilisation des LMR établies par le JECFA pour les porcins signifierait un dépassement de la DJA microbiologique de l'ordre de 24 %.

66. Par conséquent, le CVMP recommande de continuer à ne pas appuyer l'avant-projet de LRM du CCRVDF (JECFA), exception faite de la LMR pour la truite. L'avant-projet de LMR du CCRVDF pour la truite est acceptable.