

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 FAO I Email : Codex@fao.org Fax : 39(06)5705.4593

Point 5 de l'ordre du jour

CX/RVDF 01/5
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, du 4 au 7 décembre 2001

EXAMEN DE L'AVANT-PROJET DE LIMITES MAXIMALES POUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À L'ÉTAPE 4

**PARTIE 1 : OBSERVATIONS SOUMISES A L'ETAPE 3 EN REPOSE A LA LETTRE CIRCULAIRE CL 2001/28-
RVDF RELATIVE A L'AVANT-PROJET DE LIMITES MAXIMALES POUR LES RESIDUS
RECOMMANDEES PAR LA 54^E REUNION DU COMITE MIXTE D'EXPERTS FAO/OMS SUR LES
ADDITIFS ALIMENTAIRES.**

BRÉSIL

1. Le Brésil recommande que l'Avant-projet soit maintenu à l'étape 3 afin d'examiner plus spécifiquement les médicaments suivants : cyhalothrine, dicyclanil, ivermectine, lincomycine, mélangestrol acétate et trichlorfon (métrifonate).

FINLANDE

Cyhalothrine

2. La Finlande appuie les LMR pour les tissus de bovins et pour le lait. Les LMR proposées pour les porcins et les ovins ne peuvent être appuyées puisque le résidu-marqueur pour ces espèces demeure inconnu.

Dicyclanil

3. L'avant-projet de LMR ne peut être appuyé car l'apport journalier maximal équivaldrait à 240 % de la DJA.

Ivermectine

4. Aucune LMR n'est appliquée pour le lait au sein de l'UE. Aucune information n'est disponible pour calculer de manière précise l'ingestion de résidus provenant du lait. L'avant-projet ne peut donc pas être appuyé.

Lincomycine

5. La Finlande appuie la LMR proposée.

Mélengestrol Acétate

6. Aucune observation.

Trichlorfon

7. L'avant-projet ne peut être appuyé en l'absence d'informations adéquates sur les profils toxicologiques et résiduels de cette substance.

HAÏTI

8. Aucune observation.

ESPAGNE**Cyhalothrine**

9. Aucune observation.

Dicyclanil

10. L'Espagne propose les LMR suivantes :

ESPECE	TISSU	LMR (µg/kg)
Ovins	Gras	50

Lincomycine

11. L'Espagne propose les LMR suivantes :

ESPECE	TISSU	LMR (µg/kg)
Bovins	Gras	50
Porcins	Gras	50
Ovins	Gras	50
Poulet	Gras	50

Mélengestrol Acétate

12. Aucune observation.

TURQUIE

13. Aucune observation.

ÉTATS-UNIS**Cyhalothrine**

14. Les États-Unis appuient toutes les LMRT. Les questions en attente relatives à la toxicité et aux résidus seront examinées au cours de la 58^e réunion du JECFA (février 2002).

Dicyclanil

15. Les États-Unis appuient les LMR recommandées par le JECFA. Les États-Unis souscrivent à l'avancement du dicyclanil aux étapes 5 et 8 de la procédure et recommande l'omission des étapes 6 et 7 pour les motifs suivants : cette substance est utilisée par tous les principaux pays éleveurs d'ovins de par le globe, les LMR et la DJA sont définitives et aucun pays n'a approuvé des LMR supérieures à celles recommandées par le JECFA.

Ivermectine

16. Les États-Unis appuient cette LMR pour le lait de bovin. Les DJA adoptées par les États-Unis et le JECFA sont identiques et l'AJMT ne dépasse pas la DJA.

Lincomycine

17. Les États-Unis appuient l'avancement des LMRT pour les bovins, les ovins et le poulet ainsi que les LMR pour les porcins et le lait de bovins.

Mélangestrol Acétate

18. Les États-Unis appuient l'avancement de ces LMR. Les États-Unis ont déterminé que les résidus de MGA ne présentent pas de danger au niveau de la consommation humaine lorsque cette substance est utilisée conformément aux bonnes pratiques vétérinaires.

Trichlorfon

19. Les États-Unis appuient l'avancement de la LMR du trichlorfon pour le lait. Les États-Unis ne sont pas au courant d'informations scientifiques qui permettraient de remettre en question l'évaluation de la JECFA quant à la sécurité offerte par le trichlorfon.

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

Cyhalothrine

20. Il est recommandé d'accepter les projets de LMR Codex pour la cyhalothrine chez les bovins et les ovins 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 cette substance ne présente aucun danger pour le consommateur.

21. La Communauté européenne n'appuie pas les projets de LMR Codex pour la cyhalothrine dans les tissus porcins car l'absence d'études adéquates ne permet pas d'établir le rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus.¹

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

	DJA	ESPÈCE CIBLE	RÉSIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)				
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
UE (CVMP)	5 µg/kg pc	Bovins	Cyhalothrine (total des isomères)	---	500	---	50	50
		Porcins		---	---	---	---	
		Ovins		---	---	---	---	
Projet CCRVDF	0-2 µg/kg pc*	Bovins	Cyhalothrine	20	400	20	20	30

¹ La position de la Communauté européenne repose sur la décision prise par la 24^e session de la Commission du Codex Alimentarius selon laquelle « En présence d'un risque réel pour la santé humaine mais lorsque les données scientifiques sont insuffisantes ou incomplètes, la Commission ne devrait pas procéder 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)

(JECFA)	DJA	ESPÈCE	RÉSIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)				
		CIBLE		Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
		Porcins		20	400	20	20	N/D
Ovins	20	400	20**	20	---			

* Les résultats des études pertinentes pour l'établissement d'une DSEO relative aux effets sur le comportement neurologique des animaux de laboratoire sont requis pour les évaluations en 2002.

** Les résultats de la validation des méthodes d'analyse utilisées pour confirmer une limite de quantification de 0.01 mg/kg (foie d'ovin) sont requis pour les évaluations en 2002.

22. Le **CVMP** a établi une DJA toxicologique de 5 µg/kg pc/jour en fonction d'une DSEO de 5 mg/kg pc et d'un coefficient de sécurité de 100. La DSEO est basée sur une étude de 52 semaines effectuée sur des chiens Beagle et impliquant l'administration de cyhalothrine dans de l'huile de maïs sous forme de capsules de gélatine. Les symptômes neurologiques étaient les suivants : tremblement musculaire, perte d'équilibre et vomissements. Le coefficient de sécurité était justifié compte tenu du fait que l'étude sur la toxicité fut menée sur un excipient lipophile approprié.

23. Le **JECFA** a établi une DJA de 2 µg/kg pc/jour (120 µg par personne) en fonction d'une LOEL relative à l'induction de fèces liquides dans le cadre d'une étude de 26 semaines chez le chien. Le coefficient de sécurité de 500 fut utilisé en raison de l'absence d'une DSEO pour les fèces liquides chez le chien et de l'absence d'une DSEO relative aux effets sur le comportement neurologique. La DJA établie par le JECFA est provisoire et de nouvelles études visant à établir la DSEO relative aux effets sur le comportement neurologique des animaux de laboratoire ont été réclamées.

24. Le **CVMP** a identifié la cyhalothrine comme résidu-marqueur pour les bovins. Il fut estimé à partir des différentes études radiométriques estimant que la cyhalothrine représentait 100 % du total des résidus dans le muscle et le gras, 20 % dans le rognon et 90 % dans le lait. En l'absence d'études radio-marquées chez les ovins et les porcins, aucun résidu-marqueur n'a pu être identifié pour ces espèces. Aucune méthode n'était disponible pour contrôler les résidus de cyhalothrine dans le lait provenant d'ovins et dans les tissus de porcins.

25. Le **JECFA** n'a fait état d'aucune étude sur la déplétion de la cyhalothrine radio-marquée pour l'une ou l'autre des espèces. Le JECFA affirme avoir à sa disposition des méthodes d'analyse appropriées et validées pour les tissus comestibles des trois espèces (bovins, ovins et porcins) bien que la validation de la méthode pour le foie d'ovins ne soit que temporaire. Les références existantes pour cette méthode d'analyse validée sont rares.

26. Il est impossible de déterminer si l'évaluation effectuée par les experts du JECFA est basée sur les mêmes études que celles qui ont servi à l'évaluation effectuée par le CVMP.

27. Le **JECFA** a proposé que les LMR pour la cyhalothrine soient établies sur une base provisoire jusqu'en 2002, c'est-à-dire jusqu'à ce que des résultats toxicologiques supplémentaires deviennent disponibles et qu'une méthode d'analyse validée soit soumise pour le foie d'ovins. Ces LMR sont utilisées pour les tissus comestibles provenant de bovins, de porcins et d'ovins et, en ce qui concerne la méthode d'analyse, il est déclaré que : (A) une méthode d'analyse appropriée existe pour les résidus de cyhalothrine dans les tissus comestibles et dans le lait ; (B) les LMR pour le foie, le rognon et le muscle peuvent être harmonisées en fonction du double de la LOQ de la méthode d'analyse validée pour les tissus provenant de bovins et de porcins ; (C) les LMR pour le gras sont basées sur la concentration moyenne la plus élevée de résidus à laquelle s'ajoutent trois écarts-types, tels que déterminés par les études sur la déplétion impliquant des traitements conformes aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires ; et (D) la LMR recommandée pour le lait est basée sur la concentration moyenne de résidus la plus élevée à laquelle s'ajoutent trois écarts-types, tels que déterminés par les études sur la déplétion impliquant des traitements à base de formule de pulvérisation conformes aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires.

28. Compte tenu de la portion animale consommée du panier à provision international et des rapports entre le résidu-marqueur et le total des résidus (foie : 1/16 et rognon : 1/5, les autres étant de 1/1), l'AJMT est de 108 µg. Le reste de la DJA (12 µg) est affecté à l'utilisation de pesticides. .

29. En ce qui a trait à l'affectation de la DJA aux résidus provenant de l'utilisation de pesticides et de médicaments vétérinaires, le JECFA a proposé un AJMT de 108 µg (90 %) pour les résidus d'origine animale et de 12 µg (10 %) pour les résidus d'origine végétale.

30. Bien qu'en principe les LMR proposées pour les ovins puissent être appuyées si une méthode d'analyse validée est identifiée avant que ces LMR ne soient avancées à l'étape 7, le CVMP recommande que les LMR proposées par le CCRVDF pour les porcins ne soient pas appuyées.

31. Cela se justifie par l'absence de toute étude radio-marquée sur la déplétion, ce qui empêche d'identifier le résidu-marqueur chez les porcins, et par le fait que la méthode d'analyse ne soit pas entièrement validée. Les valeurs proposées pour les LMR chez les porcins ne sauraient être appuyées en l'absence de données relatives à ces deux éléments.

32. En outre, il convient de noter le que les LMR pour la cyhalothrine sont toujours à l'étude au sein de l'UE et que de nouvelles observations pourraient être soumises ultérieurement.

Dicyclanil

33. La Communauté européenne ne peut appuyer le projet de LMR Codex pour le dicyclanil puisque l'utilisation du dicyclanil en tant que résidu-marqueur correspond à un apport journalier maximal total de beaucoup supérieur à la DJA (330%).

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

	DJA	ESPECE CIBLE	RESIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)			
				Muscle	Gras	Foie	Rognon
UE (CVMP)	7 µg/kg pc	Ovins	Total de dicyclanil et de 2,4,6-triamino-pyrimidine- 5-carbonitrile	200	150	400	400
Projet CCRVDF (JECFA)	0-7 µg/kg pc	Ovins	Dicyclanil	200	150	400	400

34. Les DJA adoptées par le JECFA et le CVMP sont identiques et basées sur les mêmes données et approches. La DJA de 0.007 mg/kg pc (0.42 mg par personne) est basée sur la DSEO de 0.7 mg/kg pc/jour observée au cours d'une étude de 12 mois sur la toxicité alimentaire chez le chien et un coefficient de sécurité de 100.

35. Les valeurs numériques des LMR sont identiques. Toutefois, les approches adoptées par le JECFA et le CVMP diffèrent au niveau de la définition du résidu-marqueur : les LMR établies par le CVMP renvoient à la somme de dicyclanil et du métabolite principal de 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile tandis que le JECFA ne propose que la substance-mère comme résidu-marqueur.

36. La distribution tissulaire des deux composants du résidu-marqueur adopté par le CVMP peut être décrite de la manière suivante : le métabolite 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile était présent dans l'ensemble des tissus et représentait la fraction dominante de résidus dans le foie et le rognon tandis que la substance-mère était prédominante dans le gras. Quant au muscle, la substance-mère et le métabolite 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile étaient tous deux présents et dans des proportions égales (voir le document du CVMP EMEA/LMR/739/00-Final de mai 2000).

37. Compte tenu de la différence entre les résidus-marqueurs adoptés par le JECFA et le CVMP, les rapports entre le résidu-marqueur et le total des résidus sont également différents. Le rapport entre la substance-mère de dicyclanil et le total des résidus est inférieur (ou tout au plus égal) à celui de la somme du dicyclanil parent et du métabolite principal. Cette différence entre les rapports est surtout évidente au niveau du rognon, du foie et du muscle. En conséquence, l'introduction d'un coefficient de correction beaucoup plus grand est nécessaire pour évaluer l'apport journalier maximum théorique (AJMT) associé aux LMR du JECFA. Par

conséquent, bien que numériquement identiques aux LMR du CVMP, les LMR du JECFA correspondraient à un apport plus élevé de résidus.

38. L'apport journalier maximum théorique (AJMT) calculé en fonction du résidu-marqueur du CVMP, soit de la « somme de dicyclanil et de 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile », représentait déjà presque 100 % (> 98 %) de la DJA (voir le Rapport sommaire EMEA/LMR/739/00-Final de mai 2000 du CVMP). L'estimation de la DJA à partir du résidu-marqueur adopté par le JECFA et du rapport entre celui-ci et le total des résidus aboutirait à une ingestion totale de résidus de plus de trois fois supérieure à la DJA (332.6 % de la DJA, voir l'Annexe 1).

39. Pour conclure, l'utilisation du résidu-marqueur adopté par le JECFA, soit le « dicyclanil parent » se traduirait par un dépassement inacceptable de la DJA de 0.42 mg/personne selon l'apport journalier maximal théorique.

40. Par conséquent, le CVMP recommande que le projet de LMR proposé par le CCRVDF ne soit pas appuyé.

Apport journalier maximum théorique de résidus (AJMT)

(évalué en fonction du résidu-marqueur équivalent à la « somme de dicyclanil et de 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile" (CVMP) et au « dicyclanil » (JECFA)

Tissu	Fc = facteur de consommation (kg)	LMR (µg/kg)	Résidu-marqueur CVMP % marqueur/total résidus ¹⁾	Résidu-marqueur JECFA % marqueur/total résidus ²⁾
Foie	0.1	400	15	4.5
Gras	0.05	150	100	92.3
Rognon	0.05	400	25	6.25
Muscle	0.3	200	100	33.3
$AJMT_{\text{panier à provision}} = \sum LMR_{\text{tissu}} \times 100 / (\% \text{ rapport marqueur/total})_{\text{tissu}} \times Fc_{\text{tissu}}$			AJMT = 414,2 µg (98,6 % de la DJA)	AJMT = 1397,2 µg (33,6 % de la DJA)

¹⁾ Rapports pour la somme de dicyclanil et de 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile, tels que cités dans le Rapport sommaire EMEA/LMR/739/00-Final du CVMP.

²⁾ Évalué à partir des rapports de la somme de dicyclanil et de 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile, tels que cités dans le Rapport sommaire EMEA/LMR/739/00-Final du CVMP et des résultats individuels de détermination du dicyclanil et du 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile.

Ivermectine

41. La Communauté européenne ne peut pas pour l'instant appuyer le projet de LMR Codex pour l'ivermectine dans le lait puisque aucune information concernant le rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus n'est disponible, ce qui ajoute un degré d'incertitude inacceptable à l'évaluation de l'apport journalier maximum théorique.¹

Comparaison LMR UE (CVMP)/projet LMR CCRVDF (JECFA)

	DJA	ESPÈCE CIBLE	RÉSIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)				
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait
UE (CVMP)	1 µg/kg pc	Bovins	22,23-Dihydro-avermectine B1a	-	40	100	-	-
Projet CCRVDF (JECFA)	0-1 µg/kg pc	Bovins*	22,23-Dihydroavermectine B1a (H2B1a)	-	40 [†]	100 [†]	-	10

* Les données relatives à la validation des méthodes d'analyse et les informations relatives aux autres voies d'application pour les bovins dans le cadre de l'évaluation des résidus dans le lait sont requises pour les évaluations de 2002.

† Les LMR tissulaires ont déjà été établies par le JECFA. Seule la LMR du lait fait encore l'objet de discussions.

42. Le CVMP et le JECFA ont déterminé la même DJA et les mêmes LMR pour les tissus bovins, y compris les valeurs associées au gras et au foie. Le CVMP a récemment établi les LMR pour tous les tissus de chevreuil comestibles en fonction d'un apport journalier maximum équivalent à 87 % de la DJA. Aucune LMR n'a été fixée pour le lait au sein de l'UE. Le Codex propose maintenant l'établissement d'une LMR de 10 µg/kg pour le lait. L'ajout d'une LMR pour le lait soulève des inquiétudes car cette LMR pourrait se traduire par un apport journalier maximum supérieur à la DJA.

43. Aucune information n'est disponible sur le rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus qui permette de calculer l'ingesta de résidus d'ivermectine présents dans le lait. Toutefois, si l'on tient compte d'un rapport variant entre 1 et 0,5, l'apport journalier de résidus s'élèverait respectivement à 112 % et à 137 % de la DJA (voir tableau).

	Apport journalier maximum[µg/personne]	
	Tissus	52
Lait (rapport 1)	15	
Lait (rapport 0.5)		30
Total	67	82
% de la DJA	112	137

44. Par conséquent, le CVMP recommande que la LMR proposée par le CRVDF ne soit pas appuyée.

Lincomycine

45. Il est recommandé d'accepter les projets de LMR Codex pour la lincomycine 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 qu'elles ne présentent aucun danger pour le consommateur.

Mélangestrol Acétate

46. La Communauté européenne ne peut appuyer les projets de LMR pour le mélangestrol acétate puisque, en l'absence de toute application, aucune évaluation relative à la sécurité et aux résidus n'a été effectuée au sein de la Communauté européenne.

Trichlorfon

47. La Communauté européenne n'appuie pas les projets de LMR Codex pour le trichlorfon (métrifonate) dans les tissus porcins pour les motifs suivants : le caractère nettement foetotoxique, tératogénique et mutagénique de la substance soulève de sérieuses inquiétudes ; des données probantes démontrent des effets congénitaux chez l'homme et la DJA proposée est basée sur une étude tout à fait inadéquate des effets aigus au sein des sous-populations humaines malades (patients atteints de la maladie d'Alzheimer).¹

48. Le JECFA a établi une DJA variant entre 0 et 20 µg/kg pc et recommandé une LMR de 50 µg/l pour le lait de bovins. Compte tenu du fait qu'aucun résidu détectable ne devrait être présent chez les animaux traités avec du trichlorfon, en conformité avec les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires, aucune LMR n'a été recommandée pour le muscle, le foie, le rognon et le gras de bovins. La limite de quantification peut cependant servir de balise comme concentration maximale de résidus dans le muscle, le foie, le rognon et le gras (50 µg/kg).

49. Le CVMP a analysé le trichlorfon (métrifonate) en 1999 avant de conclure qu'il était impossible d'établir des LMR.

50. Dans le cadre de son évaluation, le **JECFA** a conclu que l'inhibition de l'activité d'acétylcholinestérase constituait la meilleure référence pour l'établissement de la DJA. La DSEO la plus appropriée pour l'inhibition de l'activité de l'érythrocyte acétylcholinestérase chez les personnes traitées par voie orale était de 0.2 mg/kg pc par jour. Un coefficient de sécurité de 10 fut appliqué à cette valeur pour obtenir une DJA variant entre 0 et 20 µg/kg pc.

51. En raison des préoccupations relatives à la pharmacocinétique, à la tératogénéicité, à la mutagénéicité et à la neurotoxicité de la substance décrites ci-après, le CVMP n'a pu établir une DJA.

52. Les différences pharmacocinétiques entre les animaux de laboratoire et l'homme sont parfois considérables. En général, les effets pharmacocinétiques du métrifonate chez les rongeurs et autres animaux de laboratoire diffèrent considérablement de ceux observés chez l'homme. Par conséquent, on doit s'attendre à ce que le trichlorfon ait des effets chez l'homme à des doses considérablement moins élevées que celles qui provoquent des effets similaires chez les animaux de laboratoire.

53. Le trichlorfon s'est révélé nettement foetotoxique et tératogénique chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire. Bien que des DSEO aient pu être identifiées au niveau de la toxicité pour le développement chez la souris (~300 mg/kg pc, p.o.), le rat (50 mg/kg pc, p.o.), le hamster (200 mg/kg pc, p.o.) et le lapin (45 mg/kg pc, p.o.), plusieurs effets tératogéniques sérieux ont pu être observés en l'absence de toute DSEO chez le cobaye et les porcins.

54. Chez le cobaye, des doses orales de 100 mg/kg pc administrées pendant 6 jours au milieu de la période de gestation se sont traduites par une masse cervicale réduite ainsi qu'une altération morphologique et biochimique entraînant des troubles locomoteurs chez la progéniture. Aucune DSEO n'a été établie. Chez les porcins, la progéniture des truies traitées avec des doses quotidiennes de 40 à 100 mg/kg pc sur une période de un à trois jours au milieu de la période de gestation démontrait des tremblements congénitaux accompagnés d'une hypoplasie cérébrale, essentiellement cérébelleuse, et d'une perte de cellules de Purkinje. Encore là, aucune DSEO n'a pu être établie. Le JECFA n'a fourni aucune explication pour justifier l'exclusion des effets observés chez ces deux espèces.

55. Les analyses *in vivo* ayant révélé des résultats négatifs dans la plupart des cas d'administration orale de trichlorfon, le JECFA a conclu que le poids de la preuve indiquait qu'il était peu probable que cette substance présente des risques au niveau de la génotoxicité. Une approche basée sur « le poids de la preuve » est très souvent subjective. En ce qui concerne le trichlorfon, 20 sur 33 des études *in vitro* et 4 sur 9 des études *in vivo* produisirent des résultats positifs (voir l'Annexe 2). Le trichlorfon est donc clairement génotoxique *in vitro*.

56. Outre les 4 analyses *in vivo* positives rapportées par le JECFA, au moins 3 autres cas d'induction d'aneuploïdie *in vivo* imputables au trichlorfon n'ont pas été inclus dans l'évaluation du JECFA.

57. Czeizel (1994), fait état d'augmentations statistiques importantes ($p < 0.001$) des lymphocytes périphériques chez cinq personnes qui ont tenté de se suicider en ingérant un pesticide à base de trichlorfon. Cette augmentation importante était encore présente 180 jours plus tard chez les 4 survivants.

58. Tian et al. (2000) rapportent une fréquence élevée de micronoyaux, d'aneuploïdies mosaïques et de ralentissement du développement parmi les embryons de souris femelles enceintes exposées à une dose i.p. aiguë de trichlorfon 6 heures après le moment présumé de la conception.

59. Sun et al. (2000) analysent les perturbations au niveau des faisceaux des cellules *in vitro* et les effets sur les gonocytes mâles *in vivo*. *In vitro*, le trichlorfon (40-120 µg/ml) s'est révélé un poison puissant pour les faisceaux des cellules V79. Cette substance a provoqué une augmentation des mitoses proportionnelle à la dose et accompagnée de perturbations au niveau des faisceaux des cellules (>20-fois plus élevée que les contrôles effectués à la dose de 120 µg/ml). Lors d'une hybridation *in situ* fluorescente (FISH) *in vivo*, des doses uniques i. p. de 200-405 mg de trichlorfon/kg pc entraînèrent une augmentation de sperme disomique proportionnelle à la dose administrée.

60. En outre, le dichlorvos obtenu par transformation du trichlorfon est mutagénique au site de contact et aucune donnée n'existe pour évaluer cet effet du trichlorfon. Cela est d'autant plus inquiétant que le trichlorfon s'utilise de manière topique et qu'il y a peu de chances pour que les résidus ingérés provenant de la peau, du muscle ou du gras aient été métabolisés de manière substantielle. Les études sur la carcénogénéicité du trichlorfon laissent croire que cette substance pourrait être cancérigène. Un rapport convainquant fait également état d'effets congénitaux chez l'homme. L'étude cas-témoin d'un petit groupe d'anomalies congénitales au sein d'un village hongrois a démontré l'existence d'un lien entre l'ingestion de poisson contaminé par le trichlorfon et l'augmentation des cas de syndrome de Down, d'autres malformations et de naissance de jumeaux. Les cas relevant du syndrome de Down témoignent d'un lien possible avec les effets observés chez les espèces animales de laboratoire.

61. L'évaluation du CVMP fait état de neurotoxicité différée chez les poules et les primates à des doses toxiques. Le CVMP perçoit la neurotoxicité différée comme un effet sans seuil. Ici encore, le JECFA n'a fourni aucune information pour justifier l'exclusion ces données.

62. Le CVMP n'a pas été en mesure d'établir la DJA en raison des préoccupations énumérées précédemment. Le JECFA a établi une DJA en fonction de la DSEO provenant d'essais cliniques prospectifs randomisés à double insu du trichlorfon chez des patients atteints d'Alzheimer. Quatre groupes de patients ont reçu des doses orales quotidiennes de mise en charge de 0, 0.5, 0.9 et 2.0 mg/kg pc pendant deux semaines afin d'obtenir rapidement l'inhibition permanente de la cholinestérase. Vinrent ensuite huit semaines de doses quotidiennes de 0, 0.2, 0.3 ou 0.65 mg/kg pc. Les doses intermédiaires et élevées entraînent une amélioration des fonctions cognitives tandis que la faible dose s'accompagnait d'effets équivoques. Les doses les plus élevées entraînent les effets secondaires les plus sérieux. La faible dose initiale de 0.5 mg/kg pc réduisit l'érythrocyte acétylcholinestérase par 29% et l'administration subséquente de doses de 0.2 mg/kg pc maintint l'inhibition à un taux de 30 à 37%. Considérant l'augmentation de l'inhibition de 8% négligeable à cette dose, le JECFA fixa la DSEO pour l'inhibition de l'acétylcholinestérase à 0.2 mg/kg pc.

63. La faible dose ne constituait cependant pas une DSEO. Peu importe les effets sur la cholinestérase, cette dose s'accompagnait d'effets cliniques équivoques (et d'effets secondaires). Cette dose pourrait à la rigueur constituer une LOEL à laquelle devrait s'ajouter un coefficient d'incertitude avant de pouvoir déterminer la DJA.

64. La dérivation d'une DSEO ou d'une LOEL de 0.2 mg de trichlorfon/kg pc chez des patients humains en fonction d'une légère augmentation de l'inhibition de l'AchE suite à une réduction de 0.5 mg/kg pc de la dose de mise en charge pour atteindre une dose d'entretien de 0.2 mg/kg pc ne semble pas basée sur des principes scientifiques sains. Il est tout à fait inconcevable de vouloir baser une DJA sur une LOEL elle-même basée sur des données cliniques impliquant un sous-ensemble composé de personnes malades issues d'un sous-groupe âgé de la population humaine.

65. Compte tenu des sérieuses préoccupations en matière de sécurité décrites ci-dessus, le CVMP recommande fermement que l'établissement de LMR pour le trichlorfon ne soit pas appuyé.

Sommaire des données relatives à la mutagénéicité (JECFA)

Étude	Résultat	Dose	Résultat	Bibliographie
Interaction <i>in vitro</i> avec l'ADN	7-méthylguanine dans l'urine de souris	160 mg/kg i.p.	Positif	Dedek <i>et al.</i> (1976)
	7-méthylguanine dans le foie et le rognon de souris	120 mg/kg i.p.	Positif	Dedek (1971)
Mutation génétique (<i>rec.</i>)	<i>B. subtilis</i> NIG17, 45	0,3 mg/disque-S9	Négatif	Inukai & Iyatomi (1977)
	<i>P. mirabilis</i> PG273, 713	10 mg/touche-S9	Positif	Alder <i>et al.</i> (1976)
	<i>B. subtilis</i> H17, M45	NR-S9	Négatif	Shirasu <i>et al.</i> (1976)
	<i>B. subtilis</i> H17, M45	2 mg/disque-S9	Positif	Shirasu <i>et al.</i> (1979)
	<i>S. typhimurium</i>	10 mg/disque	Positif	Jones <i>et al.</i> (1984)

Mutation inverse	<i>S. typhimurium</i> TA100, 98, 1535, 1538	5 mg/plaque \pm S9	Positif (TA 100 seulement)	Byeon <i>et al.</i> (1976)
	TA98, 100, 1535, 1537	0,5 mg/plaque \pm S9	Négatif	Inukai & Iyatomi (1977)
	TA98, 100	~8,5 mg/plaque \pm S9	Positif	Batzinger & Bueding (1977)
	TA100, 1535	10 mg/plaque \pm S9	Négatif	Zeiger <i>et al.</i> (1987)
	TA98, 100	2 mg/plaque \pm S9	Négatif	Diril <i>et al.</i> (1990)
	TA1535, 1536, 1537, 1538 <i>E. coli</i> WP2/WP2 <i>hcr</i>	NR-S9	Négatif	Shirasu <i>et al.</i> (1976)
	TA1535, 1536, 1537, 1538	2 mg/disque -S9	Négatif	Carere <i>et al.</i> (1978a/b)
	TA98, 100, 1535, 1537, 1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i>	20 mg/plaque \pm S9	Positif (TA100, <i>E. coli</i>)	Shirasu <i>et al.</i> (1979) Moriya <i>et al.</i> (1983)
	TA97, 98, 100, 104, 1535	25 mg/plaque \pm S9	Positif (TA100, 104)	Barrueco <i>et al.</i> (1991)
	TA98, 100, 1535, 1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5 mg/plaque \pm S9	Positif (sauf TA98, 1537)	Watabe (1997)
	<i>S. cerevisiae</i> 632/4, 632/1b, 814/18b	NR-S9	Négatif	Guerzoni <i>et al.</i> (1976)
	<i>S. cerevisiae</i> S138, S211a	10 mg/ml \pm S9	Négatif	Hoorn (1983)
	Croisement mitotique, conversion génétique	<i>S. cerevisiae</i> D7	40 mg/ml \pm S9	Positif
<i>S. cerevisiae</i> D7		40 mg/ml \pm S9	Positif	Jones <i>et al.</i> (1984)
Mutation directe	<i>S. coelicolor</i>	2 mg/disque -S9	Positif	Carere <i>et al.</i> (1978a/b)
	<i>S. pombe</i> SP-198	30 mg/ml \pm S9	Positif	Gilot-Delhalle <i>et al.</i> (1983)
	Cellules V79	200 mg/ml -S9	Négatif	Aquilina <i>et al.</i> (1984)
	Cellules L5178Y	200 μ g/ml -S9 600 μ g/ml +S9	Positif	Witterland (1984) Jones <i>et al.</i> (1984)
Dommage à l'ADN	<i>E. coli</i> pol ^{+/-}	10 mg/plaque \pm S9	Négatif	Herbold (1984)
	<i>E. coli</i> SOS	NR \pm S9	Négatif	Xu & Schurr (1990)
Synthèse d'ADN non programmée (UDS)	Cellules EUE	1000 mg/ml -S9	Positif	Aquilina <i>et al.</i> (1984)
	1 ^o hépatocytes chez le rat	50 μ g/ml -S9	Négatif	Myhr (1983)
SCE	Cellules V79	80 μ g/ml -S9 60 μ g/ml +S9	Positif	Chen <i>et al.</i> (1981, 1982)
	Cellules CHO	100 μ g/ml -S9 2 mg/ml -S9	Positif	Jones <i>et al.</i> (1984) Putman (1987)
Altération chromosomique	Cellules Don-6	250 mg/ml -S9	Positif	Sasaki <i>et al.</i> (1980)
	Lymphocytes humains	30 mg/ml -S9 3000 mg/ml +S9	Positif	Herbold (1986)
Mutation inverse <i>In vivo</i>	Essai avec cellule-hôte chez la souris TA98,100	200 mg/kg p.o.	Positif (TA100)	Batzinger & Bueding (1977)
Létal récessif	<i>Drosophila</i>	4.5 mg/kg	Négatif	Benes & Sram (1969) Brzheskiy (1973) Lamb (1977)

SCE	Moelle osseuse du hamster chinois	300 mg/kg p.o.	Négatif	Volkner (1987)
Altération chromosomique	Micronoyaux de la moelle osseuse de la souris	2 x 312 mg/kg i.p. 2 x 250 mg/kg p.o. 2 x 400 mg/kg p.o. 400 mg/kg p.o. 400 mg/kg p.o. (+) én 600 mg/kg p.o. (-) én	Positif (-)énantiomère seulement	Paik & Lee (1987) Herbold (1979a) Jones <i>et al.</i> (1984) Herbold (1997)
	Analyse métaphasique de la moelle osseuse de souris	400 mg/kg p.o. 10 mg/kg i.p.	Positif	Kurinyi (1975) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1975) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) Nehes <i>et al.</i> (1982)
		100 mg/kg i.p. 0,5 mg/ml d'eau (5 j/s 7 sem.) 405 mg/kg i.p.	Négatif	
	Analyse métaphasique de la moelle osseuse du hamster	250 mg/kg i.p.	Négatif	Dzwonkowska & Hubner (1986)
	Analyse métaphasique de la moelle osseuse du rat	250 mg/kg p.o.	Négatif	Bootman & Hobson-Walker (1987)
	Analyse métaphasique des spermatogonies chez la souris/ spermatocytes	1,5 mg/ml d'eau 50-100 jours	Positif	Bulsiewicz <i>et al.</i> (1976) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1981) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) Herbold (1992)
		100 mg/kg pc i.p. 0,5 mg/ml d'eau (5 j/s 7 sem.) 100 mg/kg i.p.	Négatif	
	Mutation létale dominante chez la souris	100 mg/kg i.p. 0,5 mg/ml d'eau (5 j/s 7 sem.) 280 mg/kg i.p. 405 mg/kg i.p. 250 mg/kg p.o. NA	Négatif	Estein <i>et al.</i> (1972) Dedek <i>et al.</i> (1975) Fischer <i>et al.</i> (1977) Herbold (1979b,c) Becker & Schoneich (1980) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1981) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) OMS (1992)
405 mg/kg i.p. 405 mg/kg i.p. 54 mg/kg i.p. 3 semaines		Positif		

PARTIE 2 : OBSERVATIONS NON SOLLICITEES SOUMISES RELATIVEMENT A L'AVANT-PROJET DE LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES RETENUES A L'ETAPE 4 TELLES QU'ENUMEREES DANS L'ALINORM 01/31, ANNEXE VI

CUBA

66. Cuba appuie le contenu de l'Annexe VI de l'ALINORM 01/31.

ÉTATS-UNIS

Clenbutérol (tissus bovins)

67. Les États-Unis s'inquiètent de l'utilisation abusive potentielle de ce médicament et du danger documenté pour la santé publique que présente son utilisation en tant que promoteur de croissance. Les États-Unis pourraient cependant appuyer les LMR Codex pour le clenbutérol dans les tissus bovins à titre de mécanisme permettant d'établir une distinction entre les résidus imputables à une utilisation thérapeutique (à titre par

exemple d'agent tocolytique) et les résidus imputables à une utilisation illicite ou inappropriée de cette substance en tant que promoteur de croissance.

Deltaméthrine

68. Les États-Unis appuient ces LMR basées sur la décision prise par le Comité à sa 12^e session. Les États-Unis ne sont pas au courant d'informations scientifiques qui permettraient de douter de l'évaluation de la JECFA quant à la sécurité offerte par la deltaméthrine.

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

Deltaméthrine

69. La Communauté européenne s'inquiète de voir la DJA dépassée (114%) si les LMR Codex devaient être adoptées, compte tenu de l'apport journalier estimé de résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides. Toutefois, la Communauté européenne ne s'oppose pas pour l'instant à l'avancement des LMR mais tient à faire part de ces préoccupations concernant l'évaluation de cette substance et réclame une réévaluation ainsi que la réduction des LMR proposées. La Communauté européenne s'objecterait à l'avancement à l'étape 8 des LMR proposées à moins que ses observations ne soient prises en considération et qu'elle obtienne des réponses appropriées.

Comparaison LMR EU (CVMP)/Projet LMR CCRVDF (JECFA/JMPR)

	DJA	ESPÈCE CIBLE	RÉSIDU MARQUEUR	LMR (µg/kg)					
				Muscle	Gras	Foie	Rognon	Lait	Œufs
UE (CVMP)	10 µg/kg pc	Bovins	Deltaméthrine	10*	50*	10*	10*	20*	N/D
		Ovins	“	10*	50*	10*	10*	Aucune	N/D
		Poulet	“	10*	50*	10*	10*	N/A	50*
		Poisson	“	10*					
Projet CCRVDF (JECFA/ JMPR)	10 µg/kg pc	Bovins	Deltaméthrine	30#	500	50	50	30#	N/D
		Ovins	“	30#	500	50	50	Aucune	N/D
		Poulet	“	30#	500	50	50	N/D	30#
		Saumon	“	30#					

* LMR provisoires en raison des litiges entourant la méthode d'analyse.

Valeurs directrices du double de la limite de quantification ; aucun résidu mesuré.

70. Bien que le **CVMP** et le **JECFA** aient tous deux adopté une DJA de 10 µg/kg pc basée sur une DSEO de 1 mg/kg pc découlant d'études à long terme sur les rats, les souris et les chiens, les deux comités n'en sont pas venus aux mêmes conclusions quant à l'établissement de LMR pour la deltaméthrine. Dans les deux cas, il semblerait que l'obligation de tenir compte des déterminations précédentes de leurs homologues respectifs impliqués dans les produits de protection des végétaux plutôt que des fondements scientifiques ait compliqué le processus.

71. En 1990, le **JMPR** établissait des LMR pour la deltaméthrine utilisée comme pesticide tout en tenant compte de son utilisation à titre de médicament vétérinaire : 500 µg/kg dans la viande (gras), 50 µg/kg dans les abats et 20 µg/kg dans le lait. Les espèces-cibles n'étaient pas spécifiées. Le **JECFA** a tenu compte de ces LMR et recommandé ces mêmes LMR pour le foie, le rognon et le gras. Le JECFA remarquait cependant que les concentrations de résidus dans les muscles, le lait et les œufs étant inférieures à deux fois la limite de quantification des méthodes d'analyse utilisées et recommandait par conséquent des LMR basées sur la sensibilité des méthodes. Ces « LMR directrices » étaient de 30 µg/kg pour le muscle de bovins, d'ovins, de poulets et de saumon ainsi que pour le lait de vache et les œufs de poules et elles étaient exprimées en fonction de la substance-mère. Ces « LMR directrices » ne devraient pas être utilisées pour déterminer l'AJMT.

72. En 1999, le **CVMP** établissait des LMR pour la deltaméthrine dans les tissus animaux en tenant compte de celles déjà fixées dans le cadre de l'utilisation de pesticides par la Directive 98/82/EC du Conseil qui était de 50 µg/kg pour le gras et les œufs (la limite minimale de détermination). Des LMR provisoires de 10 µg/kg pour le muscle, le foie et les rognons et de 20 µg/kg pour le lait de vache furent établies en fonction de la LOQ actuelle de 5 µg/kg.

73. Les valeurs des LMR établies par le CVMP correspondent à un AJMT d'environ 8 % de la DJA comparativement à 72 % lorsqu'il s'agit d'une utilisation à des fins pesticides.

74. Tel que mentionné ci-dessus, les principales différences entre les LMR établies par le JECFA et celles établies par le CVMP découlent de la formalité prévue de devoir tenir compte des évaluations pesticides antérieures.

75. Source de confusion, le fait que les LMR du JMPR étaient basées sur un résidu-marqueur composé de 3 isomères, la cis-deltaméthrine, la trans-deltaméthrine et l'alpha-3-deltaméthrine fut mis en évidence. Cette approche fut également adoptée par le JECFA mais pas par le CVMP, étant donné que la deltaméthrine (cis-deltaméthrine) est la seule substance présente dans les tissus comestibles. Le JECFA a par la suite décidé d'utiliser la deltaméthrine comme résidu-marqueur mais ne semble pas avoir modifier les LMR en conséquence.

76. Si l'on se base sur l'apport de résidus de pesticides estimé par le CVMP et les données relatives au rapport entre le résidu-marqueur et le total des résidus du JMPR, l'AJMT des équivalents de la deltaméthrine calculé en fonction des LMR établies pour le foie, le rognon et le gras équivaldrait à 80 % de celui calculé en fonction des LMR établies par l'UE et à 114 % de celui calculé en fonction des LMR établies par le JECFA.

Tissu	Apport (kg)	Rapport marqueur/total	<u>CVMP</u>		<u>JECFA</u>	
			LMR	Résidu	LMR	Résidu
Foie	0,1	0,04	10	25	50	125
Gras	0,05	0,6	50	4,2	500	42
Rognon	0,05	0,03	10	17	50	83
Apport vétérinaire total				4,2		250
Apport pesticide (72% DJA)				432		432
AJMT (% DJA)				478,2 (80%)		682 (114%)

77. Le CVMP s'inquiète des possibilités que la DJA soit dépassée compte tenu de l'apport journalier estimé de résidus de deltaméthrine. Toutefois, la deltaméthrine étant actuellement à l'étape 4, il est recommandé que l'UE ne s'oppose pas pour l'instant à l'avancement des LMR Codex proposées. Par contre, il est recommandé que ces préoccupations soit soumises au Codex et que l'on demande au JECFA et au JMPR de réviser leur évaluation et d'émettre leurs observations relatives aux inquiétudes et aux questions soulevées. Il est recommandé que la Communauté européenne déclare qu'elle s'opposera à l'avancement à l'étape 8 des LMR Codex proposées si ces observations ne sont pas prises en considération et si elle n'obtient pas de réponses appropriées.