

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 9 de l'ordre du jour

CX/RVDF 01/9

Juillet 2001

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Treizième session, 4-7 décembre 2001
Charleston, Caroline du Sud (Etats-Unis)

ANALYSE DES RISQUES ET ELABORATION PAR LE CODEX ALIMENTARIUS DE LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES DANS LES ALIMENTS (Rapport préparé par la France)

Les gouvernements et organisations internationales qui désirent émettre des observations sur le sujet suivant sont invités à le faire **au plus tard le 1^{er} octobre 2001** de la façon suivante : U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, 1400 Independence Avenue, S.W., Washington DC, 20250 USA, télécopieur : +1-202-720-3157, Email : uscodex@usda.gov avec copie au Secrétaire, Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, FAO, Via delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie, télécopieur : +39.06.5705-4593, ou par courrier électronique à l'adresse suivante : Codex@fao.org

HISTORIQUE

1. Lors de sa neuvième réunion tenue en 1995, le comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) s'est montré favorable à l'intégration dans ses travaux d'une approche scientifique d'analyse des risques et est convenu qu'un document thématique sur cette question serait préparé par la France, avec l'assistance de l'Australie, du Canada, des Etats-Unis, de la Norvège, de la Nouvelle Zélande et des Pays Bas pour examen à sa dixième session (Alinorm 97/31 - para 14). La France avait préparé ce document à l'aide de ces pays ainsi que de la Grande-Bretagne, de la FAO et de l'OMS. La prise en compte des remarques faites lors de cette 10^{ème} session du CCRVDF tenue en 1996 et de l'apport des deux consultations d'experts organisées depuis par la FAO et l'OMS sur la gestion des risques et la communication sur les risques a conduit à une nouvelle version présentée lors de la 11^{ème} session du CCRVDF en 1998 à Washington. Ce texte n'ayant pas soulevé d'objection particulière lors de cette session, il avait été alors demandé à la délégation française de faire des propositions à l'intention de la 12^{ème} réunion du CCRVDF en matière d'actions prioritaires concernant l'implication de ce comité dans la gestion des risques.

2. Lors de sa 12^{ème} session, le CCRVDF a accueilli favorablement la proposition de la délégation française de constituer un groupe de rédaction. Il a demandé, en conséquence, à la France, assistée de la Pologne, de préparer avec l'aide de ce groupe de rédaction constitué de l'Australie, du Brésil, du Canada, du Chili, du Japon, du Mexique, des Pays-Bas, de la Nouvelle Zélande, des Philippines, de la Suède, de la Suisse, de la Thaïlande, des Etats-Unis, du secrétariat du JECFA, de l'Union Européenne, de l'OIE, de

l'OMS, de Consumers International et de COMISA, un document à soumettre aux gouvernements pour commentaires bien avant la prochaine session du CCRVDF (ALINORM 01/31, paragraphes 15-20).

3. Une première version de ce rapport a été adressée à tous les membres de ce groupe de travail en mars 2001 pour une période de consultation de quatre mois. Des commentaires ont été reçus du Japon, de Thaïlande, des Etats-Unis, de l'OIE, de Consumers International et d'IFAH.

4. Ce rapport sur l'analyse des risques comporte deux annexes:

- Annexe 1 : élaboration par le CCRVDF d'une politique d'appréciation des risques pour l'établissement de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires (LMR) dans les aliments.
- Annexe 2 : gestion des risques et procédures Codex d'élaboration de LMR de médicaments vétérinaires. Recommandations à l'intention du CCRVDF.

INTRODUCTION

5. L'analyse des risques a été décrite dans de nombreux documents du Codex : CL 1995/40 CAC, Alinorm 93/37, Alinorm 95/9, CX/RVDF 94/5, CX/EXEC 96/43/6, rapports des consultations mixtes FAO/OMS tenues en mars 1995 (analyse/appréciation des risques), en janvier 1997 (gestion des risques) en février 1997 (consommation des aliments et évaluation de l'exposition aux substances chimiques) et en février 1998 (communication sur les risques). Elle est aujourd'hui reconnue comme une procédure comportant trois étapes : l'appréciation des risques, la gestion des risques et la communication sur les risques. Ce rapport se propose de déterminer dans quelle mesure ces diverses étapes sont prises en compte dans la procédure Codex de détermination des LMR de médicaments vétérinaires dans les aliments. Il tentera ensuite de préciser, au regard de cette procédure d'analyse des risques, les rôles respectifs du comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) et du CCRVDF. Enfin il essaiera de dégager, au terme de cette réflexion, quelques propositions pour essayer d'intégrer encore mieux cette procédure d'analyse des risques dans la détermination des LMR et le fonctionnement du JECFA et du CCRVDF.

6. Les définitions des diverses composantes de l'analyse des risques rappelées dans ce rapport sont celles qui ont été adoptées à titre provisoire en juillet 1997 par la Commission du Codex Alimentarius et qui figurent au chapitre "définitions" du *Manuel de Procédures*.

7. Le Codex Alimentarius a globalement pour objet de fixer des normes permettant de garantir la qualité hygiénique des aliments. Or, l'usage vétérinaire de substances chimiques sous forme de médicaments peut affecter la qualité hygiénique des aliments et, par conséquent, avoir une incidence défavorable sur la santé des consommateurs. L'appréciation de ce risque s'inscrit dans le cadre général applicable à l'ensemble des substances dangereuses susceptibles de contaminer les aliments indépendamment de leur origine. Cette appréciation doit conduire à appréhender, aussi globalement que possible, pour ces substances utilisées comme médicaments vétérinaires, le rapport bénéfice/risque pour la santé publique. Elle doit déboucher sur la définition de doses journalières admissibles (DJA), la fixation de LMR dans les produits animaux comestibles et la proposition de méthodes d'analyses appropriées pour le contrôle du respect de ces normes alimentaires.

MANDATS DU CCRVDF ET DU JECFA

8. Lors de sa 16^{ème} session tenue en 1985, la Commission du Codex Alimentarius, prenant en compte la recommandation de la Consultation mixte FAO/OMS d'experts sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, tenue en 1984, a décidé de créer le CCRVDF dont le mandat était le suivant :

- déterminer les médicaments vétérinaires prioritaires pour l'examen de leurs résidus dans les aliments
- recommander des LMR de ces substances
- élaborer au besoin des codes d'usages
- déterminer des critères applicables au choix des méthodes d'analyse à utiliser pour contrôler le respect des LMR de médicaments vétérinaires dans les aliments

9. Le CCRVDF, de son côté, est convenu, lors de sa première session, tenue en 1986, de la définition

suivante des médicaments vétérinaires : "On entend par médicament vétérinaire toute substance appliquée ou administrée à des animaux producteurs de nourriture, tels que race de boucherie ou race laitière, volaille, poissons ou abeilles qu'elle soit utilisée dans un but thérapeutique, prophylactique ou diagnostique ou en vue de modifier des fonctions physiologiques ou le comportement."

10. Le JECFA, non intégré dans le Codex Alimentarius, donne un avis scientifique à la Commission du Codex Alimentarius, aux pays membres de la FAO et de l'OMS et aux autres parties concernées. Il a pour objet d'aider le CCRVDF dans sa mission en évaluant les données scientifiques disponibles relatives au métabolisme, à la pharmacocinétique et à la toxicité des substances utilisées en médecine vétérinaire et de leurs résidus. Lorsque les conclusions de l'évaluation scientifique du JECFA sont disponibles, elles sont transmises à la session suivante du CCRVDF et le secrétariat du CODEX distribue les LMR proposées pour commentaires à l'étape 3.

ANALYSE DES RISQUES

Appréciation des risques

11. L'appréciation des risques est un processus à caractère scientifique comportant 4 étapes

- identification des dangers
- caractérisation des dangers
- évaluation de l'exposition
- caractérisation des risques

12. Ce processus est destiné à évaluer les effets adverses, connus ou potentiels, sur la santé résultant de l'exposition de l'homme aux dangers d'origine alimentaire c'est à dire, dans le cas présent, de l'exposition aux résidus de médicaments vétérinaires.

Identification des dangers

13. Cette étape a pour objectif d'identifier les résidus médicamenteux présents dans un aliment et susceptibles de provoquer des effets adverses pour la santé du consommateur.

14. La définition du résidu de médicament vétérinaire adopté par le Codex Alimentarius inclut à la fois la substance parentale administrée à un animal et l'ensemble des composés chimiques résultant des transformations métaboliques de cette substance. Ces transformations métaboliques, habituellement étudiées avec l'aide de substance marquées, d'importance variable selon les substances, peuvent être intenses et rapides. Dans ce cas, il est difficile, techniquement et donc économiquement, d'identifier la totalité des résidus issus de la substance parentale. Donc, en cas de métabolisation importante de la substance étudiée, l'identification des dangers se limite essentiellement, dans la pratique, à cette substance parentale et aux principaux résidus issus de son métabolisme. En conséquence, si pour des raisons pratiques, les valeurs de LMR sont exprimées, le plus souvent, en équivalent de la substance étudiée, les calculs d'exposition du consommateur, qui en sont dérivés, prennent en compte l'ensemble des résidus issus du métabolisme de la substance.

15. On peut cependant noter deux exceptions à cette règle générale:

- lorsque la substance étudiée, associée à un effet adverse ne concernant pas le tube digestif, génère des résidus liés, des études de biodisponibilité de relais permettent d'écarter les composés non biodisponibles de l'ensemble des résidus couverts par la LMR.
- lorsque l'appréciation des risques pour une substance repose sur un effet adverse pharmacologique bien défini, et c'est particulièrement le cas si la substance étudiée est également utilisée en médecine humaine, et lorsqu'on peut disposer d'études comparant dans un modèle adéquat l'activité pharmacologique de la substance parentale et celle de ses principaux métabolites, la LMR établie concernera uniquement les composés exprimant cette activité pharmacologique.

16. Enfin une fois réalisée, lors de l'étape suivante de la caractérisation des dangers, l'évaluation quantitative des effets adverses des résidus d'une substance médicamenteuse, la question se pose de l'extrapolation à l'homme des effets toxiques observés chez l'animal de laboratoire. Il s'agit en effet de savoir si les résidus médicamenteux présents dans les denrées issues d'animaux traités sont susceptibles d'exercer vis à vis du consommateur les effets toxiques observés chez l'animal de laboratoire auquel on a administré la substance médicamenteuse étudiée. Pour répondre à cette question, il est nécessaire de pouvoir comparer les profils métaboliques de la substance étudiée chez l'animal de laboratoire, où l'effet adverse a été identifié, et chez l'animal producteur d'aliment qui, une fois traité, sera à l'origine d'une exposition du consommateur à des résidus médicamenteux. C'est l'analogie de ces profils métaboliques qui peut fournir la base scientifique adéquate autorisant l'extrapolation à l'homme des résultats de l'évaluation toxicologique effectuée chez l'animal de laboratoire. Force est de constater qu'actuellement ces informations métaboliques sont lacunaires pour les substances anciennes et que, de ce fait, l'extrapolation de l'animal à l'homme repose davantage sur un postulat que sur l'analogie des profils métaboliques.

Caractérisation des dangers

17. Il s'agit, à ce stade, d'évaluer qualitativement et/ou quantitativement la nature des effets adverses associés aux résidus de médicaments vétérinaires qui peuvent être présents dans un aliment. Pour mener à bien ce travail difficile, une méthodologie est nécessaire pour évaluer les résultats des divers essais toxicologiques et pharmacologiques requis. L'OMS a publié à ce sujet en 1987 dans son recueil "Environmental Health Criteria 70" la méthodologie suivie pour évaluer la sécurité des contaminants présents dans les aliments et la liste des essais toxicologiques à réaliser.

18. La caractérisation des dangers peut être effectuée, occasionnellement, à partir d'observations réalisées chez l'homme. Elle est, plus généralement, conduite à partir d'études toxicologiques réalisées chez l'animal de laboratoire. Des études effectuées in vitro peuvent également contribuer à cette caractérisation.

19. Les études épidémiologiques effectuées chez l'homme sont très utiles car elles permettent de caractériser directement, sans extrapolation à partir d'une expérimentation animale, un effet adverse provoqué chez l'homme à la suite de l'ingestion de résidus médicamenteux toxiques. Malheureusement, la difficulté à mettre en œuvre ces études les rend peu susceptibles d'identifier avec l'efficacité voulue les effets adverses de faibles teneurs en résidus. La mise en évidence chez l'homme d'effets allergiques provoqués par des résidus de pénicilline constitue à cet égard un cas aussi favorable qu'exceptionnel. Plus fréquemment, des informations utiles peuvent être obtenues pour des substances médicamenteuses également utilisées en médecine humaine. Il est possible, dans ce cas, d'observer des effets adverses provoqués par les doses plus fortes utilisées en thérapeutique humaine mais il reste à traiter l'exercice de l'extrapolation aux risques associés à l'ingestion continue de faibles doses de résidus. Les essais thérapeutiques réalisés chez l'homme avec des substances médicamenteuses également utilisées en médecine vétérinaire peuvent fournir des indications sur les doses associées à des effets pharmacologiques. La difficulté, dans ce cas, vient de ce que, dans cet exercice propre à la médecine humaine, l'objectif consiste plutôt à déterminer une dose efficace optimale et rarement une dose sans effet ou les effets des doses faibles pendant de longues périodes, y inclus toute la vie, qui est le but de l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires.

20. Les opinions publiques se montrant de plus en plus réservées vis-à-vis de l'expérimentation animale, la recherche scientifique a cherché depuis quelques années à développer des tests in vitro susceptibles de remplacer l'expérimentation animale. Malgré les progrès réalisés, il semble que, dans la plupart des cas, du fait de la simplification et de l'absence d'interaction de nombreux systèmes complexes qui caractérisent leurs protocoles, ces tests ne permettent pas de se substituer aux tests in vivo correspondants. Par contre, ils fournissent de très précieuses informations complémentaires permettant de mieux caractériser qualitativement les dangers.

21. De ce fait, les limites des études réalisées in vitro et chez l'homme font de l'expérimentation animale la source privilégiée des informations toxicologiques et pharmacologiques nécessaires à l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires. Pour ce faire, le JECFA utilise une batterie très complète d'essais toxicologiques, le plus souvent codifiés par des protocoles OCDE, permettant de rechercher des effets toxiques, généraux ou spécifiques. Cette batterie associe en particulier des essais de toxicité aiguë, subaiguë ou chronique, la recherche d'effets toxiques sur la reproduction, d'effets tératogènes, mutagènes,

carcinogènes et immunotoxiques. Les réactions indésirables recherchées concernent également les effets pharmacologiques qui peuvent fournir la base de la caractérisation des dangers pour les résidus de certaines substances telles que les antibiotiques, les hormones, les β -agonistes, les tranquillisants et les anti-inflammatoires.

22. Pour des raisons économiques et éthiques d'épargne de la vie animale, cette batterie complexe de tests toxicologiques est plus souvent limitée à la substance parentale et n'est pas utilisée pour l'évaluation de la toxicité des résidus issus du métabolisme de cette substance. En conséquence, cette méconnaissance du potentiel toxique spécifique des métabolites a conduit aux postulats selon lesquels la substance parentale et l'ensemble de ses métabolites sont conjointement responsables des effets toxiques observés chez l'animal et, sauf en cas d'évidence contraire, la toxicité de chaque métabolite est supposée analogue à celle de la substance parentale.

23. Pour chaque essai toxicologique, les animaux de laboratoire sont exposés à des doses croissantes de la substance à étudier, choisies de manière à faire apparaître, le cas échéant, des effets adverses. La détermination de la relation entre les doses administrées et les effets observés chez l'animal est une composante importante de cette phase de la caractérisation des dangers. Il s'agit d'établir, si elle existe, la relation entre le degré d'exposition à une substance chimique et la gravité et/ou la fréquence des effets adverses qui en résultent pour la santé de l'animal d'expérience. La consultation mixte FAO/OMS, qui s'est tenue en mars 1995, estime que l'établissement d'une DJA, quantité de résidus susceptible d'être ingérée quotidiennement par le consommateur sans risque pour sa santé, était le point d'aboutissement de cette étape de la caractérisation des dangers. Il faut donc en déduire que, dans le domaine des résidus de médicaments vétérinaires, cette étape concerne à la fois

- la relation dose-réponse qui doit être établie chez l'animal de laboratoire soumis aux essais toxicologiques et permet de déterminer une dose sans effet toxique observée (DSE) chez cet animal
- l'extrapolation à l'homme des conclusions de cette évaluation toxicologique réalisée chez l'animal de laboratoire pour déterminer une DJA.

24. Dans son approche de la relation dose-effet permettant de définir une dose sans risque pour la santé humaine, le JECFA, jusqu'à maintenant, n'a jamais eu recours aux modèles mathématiques d'extrapolation des risques aux faibles doses pour déterminer ce qui est communément appelée une dose virtuellement sûre. La raison avancée est l'absence de validation de ces divers modèles qui peuvent conduire à des conclusions très différentes à partir de données expérimentales identiques. Il serait néanmoins utile que le JECFA mène une réflexion à ce sujet. Lorsque les progrès réalisés dans ce domaine permettront de choisir entre divers modèles validés, cet exercice ne relèvera pas uniquement de la démarche de l'appréciation des risques mais devra également incorporer une composante de gestion des risques. Si, en effet, la démarche scientifique de l'appréciation des risques peut prévaloir lors du choix d'un outil mathématique bien adapté au mécanisme de la genèse de l'effet toxique à modéliser, la décision concernant la dose virtuellement sûre, associée au concept de risque socialement acceptable en matière de fréquence d'effets adverses pour la santé du consommateur qui pourra être de 1/100.000, 1/1000 000, ou 1/10.000.000, relèvera à l'évidence de la responsabilité des gestionnaires des risques.

25. La procédure suivie actuellement par le JECFA est plus pragmatique que la procédure d'extrapolation aux faibles doses discutée ci-dessus. Elle repose sur la détermination, chez l'animal de laboratoire, d'une DSE et sur la détermination, pour l'homme, d'une DJA déduite de cette DSE par l'application d'un facteur de sécurité. Une DSE est la dose la plus élevée qui, dans un essai toxicologique donné, n'a pas provoqué l'apparition d'un effet adverse chez l'animal de laboratoire.

26. La valeur du facteur de sécurité utilisé pour déduire une DJA à partir d'une DSE est habituellement de 100. Elle se décompose en deux facteurs ayant chacun une valeur de 10:

- Le premier est destiné à:
 - compenser une incertitude relative à la valeur de la DSE résultant du nombre nécessairement limité d'animaux mis en oeuvre dans l'étude toxicologique concernée.

- prendre en compte l'éventualité d'une sensibilité de l'homme vis à vis de l'effet toxique observé plus grande que celle de l'animal le plus sensible mis en expérimentation.
 - Dans le cas où la DSE a été établie à partir d'effets indésirables observés chez l'homme, ce premier facteur de sécurité n'est pas utilisé.
- Le second facteur est destiné à prendre en compte la variabilité génétique des consommateurs susceptibles d'ingérer ces résidus médicamenteux, car elle est plus grande que celle des animaux de laboratoire impliqués dans l'étude toxicologique considérée. En ce qui concerne le second facteur, il ne faut pas oublier que certains sous-populations humaines (très jeunes, très vieux, femmes enceintes, personnes malades ou souffrant de troubles du métabolisme particuliers) peuvent être plus de 10 fois plus sensibles que les adultes sains moyens. Par ailleurs, il existe d'autres facteurs de sécurité associés à l'évaluation de l'exposition qui apportent une protection supplémentaire de santé publique (voir paragraphe 413).

27. Cette valeur de 100 du facteur de sécurité peut, en tant que de besoin, être augmentée pour tenir compte de la gravité de l'effet toxique observé ou pour compenser certaines insuffisances dans l'étude toxicologique considérée ou dans l'ensemble du dossier toxicologique fourni. Une DSE est ainsi calculée pour chaque étude toxicologique et ce sera la DJA dont la valeur est la plus faible qui sera finalement retenue pour la substance étudiée dans la mesure où l'effet adverse pris en compte chez l'animal peut également affecter l'homme et n'est pas contredit par d'autres informations sur le mécanisme de toxicité.

28. Lorsque le JECFA n'a pas disposé de l'ensemble des informations requises, il peut néanmoins proposer une DJA temporaire si l'information manquante n'est pas susceptible de modifier significativement les conclusions de l'appréciation des risques. Dans ce cas, par prudence, un facteur de sécurité supplémentaire de deux est utilisé pour calculer cette DJA provisoire.

29. Cette procédure de détermination de la DJA, est l'expression du postulat selon lequel l'homme est au moins aussi sensible que l'animal de laboratoire le plus sensible exposé au test le plus sensible. Ce concept, ne reposant sur aucune évidence scientifique, a pour objet de compenser, par prudence, les incertitudes inhérentes à cette démarche d'appréciation des risques.

30. Il faut cependant noter que cette approche présente deux inconvénients, un lié à la nécessité de disposer d'une DSE, l'autre au caractère standard du facteur de sécurité.

31. En effet, si, pour une quelconque raison, il n'est pas possible de déterminer une DSE chez l'animal, il n'est pas non plus possible d'établir une DJA pour l'homme. Il est néanmoins possible d'établir des LMR pour la substance concernée (ex : carbadox) sur la base des études de métabolisme et de cinétique des résidus tissulaires disponibles. Dans ce cas, la démarche retenue, relevant de la gestion des risques, sera pragmatique et prudente.

32. La valeur de 100 du facteur de sécurité souvent retenue ne tient pas compte de la pente de la courbe exprimant la relation entre la dose et la fréquence et/ou l'importance des effets observés. Cette extrapolation de l'animal à l'homme ne garantit donc pas toujours la même marge de sécurité.

Évaluation de l'exposition

33. L'exposition des consommateurs aux résidus résulte, pour l'essentiel, de l'ingestion de ces contaminants par le biais des aliments.

34. L'estimation de cette exposition du consommateur résulte de l'association de la consommation quotidienne en aliments et de la teneur de ces aliments en résidus de médicaments vétérinaires.

35. Ayant estimé difficile d'évaluer avec précision une telle exposition à partir d'une approche rigoureuse, le JECFA a préféré, par souci de simplification, ne pas investir dans des enquêtes coûteuses sur les ingérés en résidus et réduire le plus possible le risque pour le consommateur en ayant recours à une estimation délibérément surévaluée de cette exposition. Cette surévaluation provient de l'association d'un scénario du pire des cas et du souci d'utiliser une représentation unique et standardisée de la ration

alimentaire des consommateurs.

36. Le scénario du pire des cas repose sur le postulat que la totalité des aliments d'origine animale provenant d'animaux susceptibles d'être traités par une substance médicamenteuse est toujours contaminée par le résidu marqueur déterminé pour cette substance à une teneur au plus égale à la valeur des LMR retenues.

37. Ce scénario ne constitue évidemment pas un reflet objectif de la réalité et ce, à tout le moins, pour les raisons suivantes :

- les médicaments vétérinaires sont, par définition, destinés à soigner des animaux malades et, de ce fait, seuls certains animaux nécessitent le recours à une thérapeutique vétérinaire
- si un animal, ou un groupe d'animaux, nécessitent le recours à une thérapeutique vétérinaire, un médicament ou une association de quelques médicaments vétérinaires sera utilisée. En conséquence, l'utilisation, à un moment donné, d'un médicament est exclusive de celle des autres et le consommateur ne sera donc potentiellement exposé qu'aux résidus de la substance ou du petit nombre de substances utilisées et non pas aux résidus de toutes les autres substances pharmacologiquement actives disponibles dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire
- un certain nombre de pathologies affectent des animaux jeunes et, dans ce cas, l'administration de médicaments vétérinaires à une période éloignée de l'abattage de ces animaux ne génère pas de résidus susceptibles de poser de problème de santé publique
- beaucoup de médicaments vétérinaires sont utilisés à titre curatif pour des traitements d'animaux individuels et, de ce fait, la probabilité pour un consommateur d'être exposé à des résidus de ce type de traitement est limitée
- l'utilisation de certains médicaments, en particulier les produits antiparasitaires, est saisonnière et, de ce fait, l'exposition potentielle du consommateur aux résidus de ces substances n'est pas continue.

38. Enfin les méthodes statistiques de détermination des temps d'attente utilisées par les autorités nationales chargées de l'enregistrement des médicaments vétérinaires renforcent le caractère très protecteur de ce scénario vis à vis de la santé publique.

39. Le souci de standardisation internationale de la ration alimentaire quotidienne s'est traduit par l'adoption des ingrédients suivants : 300 g de muscle, 100 g de foie, 50 g de rein, 50 g de graisse, 100 g d'oeuf, 1,5 l de lait et 20 g de miel. La valeur fixée pour le lait semble particulièrement élevée mais il a été estimé que cette valeur était appropriée pour garantir que de très jeunes enfants ne consomment pas de résidus de médicaments vétérinaires à des doses dépassant les DJA établies. Cet ingrédient quotidien représente, à l'évidence, une estimation par excès de la consommation réelle mais le JECFA a estimé que l'erreur potentielle résultant de l'utilisation de ces ingrédients ne représentait qu'une part mineure de l'incertitude inhérente à la procédure d'appréciation des risques et constituait un facteur de sécurité supplémentaire pour la protection de la santé publique.

Caractérisation des risques

40. Cette dernière étape de la démarche générale de l'appréciation des risques vise à estimer qualitativement et/ou quantitativement, compte tenu des incertitudes inhérentes à l'appréciation, la probabilité de la fréquence et de la gravité des effets adverses sur la santé susceptibles de se produire dans une population donnée sur la base de l'identification des dangers, de la caractérisation de ces dangers et de l'évaluation de l'exposition de cette population à ces dangers.

41. La caractérisation des risques pour la santé publique exposée à la présence de résidus médicamenteux dans les aliments représente un cas de figure particulier dans la mesure où

- l'administration de médicaments vétérinaires aux animaux est soumise à des conditions bien contrôlées définies par les AMM
- les valeurs des LMR sont établies de manière à ce que l'ingestion quotidienne maximale théorique en résidus soit inférieure à ce qu'autorise la DJA correspondante
- le respect de ces LMR est assuré par l'observation des temps d'attente prescrits pour chaque médicament

vétérinaire

- les méthodes analytiques utilisables pour le contrôle des résidus sont fournies.

42. De son côté, la consultation mixte FAO/OMS tenue en 1995 a estimé, dans son étude de la mise en œuvre du concept de l'analyse des risques dans l'évaluation de la sécurité des résidus médicamenteux, que l'étape de la caractérisation des risques, dans ce domaine, devait conduire à l'établissement de LMR.

43. Donc, dans la mesure où

- les DJA établies déterminent les valeurs maximales acceptables pour les ingérés quotidiens théoriques de résidus
- les LMR correspondent aux teneurs maximum tolérables en résidus dans les diverses denrées d'origine animale qui permettent le respect de ces DJA, compte tenu des habitudes alimentaires standardisées établies. Cette étape de caractérisation des risques correspond moins à une estimation d'un risque de santé publique qu'à une détermination de normes alimentaires, les LMR, qui permettent de garantir que le risque négligeable pour la santé publique, accepté lors de l'établissement des DJA, sera bien maintenu à ce très faible niveau.

44. Le JECFA n'utilise pas de modèle mathématique rigoureux pour déduire des LMR à partir d'une DJA. Les LMR sont établies, sur la base des données disponibles issues des études de métabolisme et de pharmacocinétique, au terme d'une procédure où le pragmatisme tient une large place et la gestion des risques exerce une influence importante. Les quelques exemples suivants vont illustrer l'intrication étroite entre les démarches d'appréciation et de gestion des risques dans la détermination des LMR.

- Les LMR expriment un seuil en-deçà duquel doit rester le résidu marqueur établi pour une substance médicamenteuse susceptible de présenter un risque pour la santé du consommateur. Dans la mesure où il n'est pas praticable dans le cadre de plans de surveillance de mesurer analytiquement un ensemble de résidus aux structures chimiques très diverses, les exigences des contrôles imposent que les valeurs de LMR soient exprimées par rapport à une entité chimique unique, appelée le résidu marqueur. Pour qu'une substance soit éligible en tant que résidu marqueur, il importe que ses teneurs évoluent dans les divers tissus des animaux traités dans un rapport constant avec l'ensemble des résidus à surveiller dont le résidu marqueur est censé être le reflet. Dans la pratique, ces études, nécessitant le recours à des produits marqués, sont difficiles et coûteuses. Aussi les données disponibles à ce sujet sont souvent partielles et les valeurs des rapports de concentration entre les résidus marqueurs et l'ensemble des résidus à prendre en compte sont d'une précision relative et ne sont pas nécessairement établies pour tous les tissus. Par ailleurs, pour des raisons pratiques évidentes, ce résidu marqueur doit également répondre à deux autres exigences : permettre un dosage facilement réalisable et être disponible pour les besoins des contrôles officiels. En conséquence, la substance parentale est, le plus souvent possible, choisie comme résidu marqueur.
- Les valeurs des LMR pour les divers tissus (muscle, foie, rein, graisse) sont établies dans des proportions reflétant la distribution tissulaire des résidus. Mais, pour éviter de produire un ensemble trop complexe de chiffres pour les divers tissus et les diverses espèces animales, le JECFA essaie, dans la mesure du possible, d'harmoniser ces valeurs pour en réduire le nombre. Cette démarche est d'autant plus légitime qu'il n'est pas facile d'expliquer au consommateur que les LMR pour un même tissu, le muscle par exemple, peuvent être différentes entre les bovins, les porcins, les ovins et la volaille et que, lorsqu'il mange la même quantité de viande de ces diverses espèces animales, il va ingérer, en théorie du moins, des quantités différentes de résidus médicamenteux. De plus, la détermination de LMR pour 31 des 41 substances étudiées par le JECFA et destinées à diverses espèces animales a conduit à retenir, par tissu, des valeurs identiques pour toutes les espèces animales concernées par une substance donnée. Il convient donc de vérifier s'il est nécessaire de considérer des valeurs de LMR différentes dans le cas des dix autres substances et s'il est réellement utile pour la protection de la santé publique de continuer à établir des LMR espèce animale par espèce animale ce qui nécessite la fourniture d'informations en matière de métabolisme et de cinétique de résidus tissulaires pour chacune de ces espèces animales. Par ailleurs, en limitant les propositions de LMR aux seules espèces animales pour lesquelles ces données sont disponibles, l'approche rigoureuse actuelle ne permet pas d'établir de LMR pour les espèces animales

dites mineures représentant un marché économique trop limité pour justifier aux yeux de l'industrie pharmaceutique vétérinaire le financement des études nécessaires.

- Lorsqu'il apparaît que les teneurs en résidus dans un tissu seraient, à l'échéance du temps d'attente recommandé déterminé par les teneurs en résidus des autres tissus, trop faibles pour permettre un contrôle praticable, le JECFA peut juger utile de ne pas proposer de LMR pour ce tissu considéré. Cependant, pour un tissu comme le muscle ou le foie qui peut faire l'objet d'un commerce international, une LMR peut être nécessaire pour établir leur innocuité auprès des autorités des pays importateurs.
- Lorsqu'un médicament vétérinaire est destiné à la fois à des animaux producteurs de viande, de lait et d'œufs, la répartition entre ces diverses denrées de l'ingéré quotidien toléré en résidus établi à partir de la DJA est issue d'une approche empreinte de pragmatisme.
- Quand une substance est utilisée à la fois comme médicament vétérinaire et comme pesticide, la quantité de résidus ingérés, provenant de la consommation de végétaux traités, est déduite de la DJA de manière à déterminer la quantité maximale de résidus issus d'aliments d'origine animale qui peut être ingérée quotidiennement par le consommateur sans risque pour sa santé.
- Bien que le JECFA ne soit pas impliqué dans l'établissement des temps d'attente permettant le respect des LMR établies, il est cependant conduit à se référer à un temps d'attente réaliste pour établir un ensemble cohérent de valeurs de LMR. S'il apparaît que le respect des LMR nécessite l'établissement de temps d'attente trop longs au regard des pratiques d'élevage, le JECFA peut ne pas recommander de LMR. Cette situation peut se rencontrer tout particulièrement pour le lait et les œufs.
- Le souci de recommander des temps d'attente compatibles avec les bonnes pratiques d'élevage peut également conduire à une "utilisation" d'un pourcentage plus ou moins important des DJA selon la vitesse d'élimination des résidus. Ainsi, dans le cas d'une substance s'éliminant rapidement de l'organisme des animaux traités, un temps d'attente propre à assurer la protection de la santé publique peut conduire à un ingéré quotidien théorique en résidus inférieur à 10 % de la DJA, alors que, dans le cas d'une substance dont l'élimination est plus lente, la même approche conduira à un ingéré théorique pouvant correspondre à la totalité de la DJA.
- Les valeurs de LMR peuvent être réduites pour tenir compte des conditions normales d'utilisation en élevage du médicament vétérinaire considéré dans la mesure où ces valeurs plus faibles de LMR peuvent toujours être contrôlées par une méthode analytique praticable.

45. L'ensemble de cette démarche pragmatique suivie pour établir les LMR montre la forte interaction dans ce domaine entre l'appréciation et la gestion des risques. L'implication importante des données scientifiques issues de la pharmacocinétique, du métabolisme et des statistiques milite en faveur du maintien du rôle du JECFA en matière de proposition de LMR à l'intention du CCRVDF. Mais il conviendrait cependant que le CCRVDF, essentiellement impliqué dans la gestion des risques, assume davantage sa responsabilité dans ce domaine lorsqu'il est invité à considérer les LMR proposées par le JECFA qui découlent des choix fait par ce comité d'experts en matière de gestion des risques.

Gestion des risques

46. On entend par gestion des risques « le processus consistant à mettre en balance les différentes politiques possibles compte tenu des résultats de l'appréciation des risques et, au besoin, à choisir et à mettre en œuvre les mesures réglementaires et de contrôle appropriées.

47. La consultation mixte FAO/OMS, qui a été consacrée à ce sujet en janvier 1997, a tenté de structurer le contenu de ce concept de gestion des risques. Les conclusions en ont été quelque peu schématiques et une réflexion supplémentaire pour mieux définir les composantes de la gestion des risques serait utile. Cette consultation a réparti en quatre ensembles le contenu de la gestion des risques, à savoir l'évaluation des risques, l'appréciation des options de gestion, la mise en œuvre des options de gestion et le suivi et la revue. Ce rapport se limitera aux deux premières composantes de cette étape de la gestion des risques dans la mesure où les deux autres relèvent plus particulièrement de la responsabilité des états membres même si le

CCRVDF a adopté un texte faisant des propositions dans le domaine de la surveillance de résidus (Ligne directrice pour l'établissement d'un programme réglementaire pour le contrôle des résidus de médicaments dans les aliments) et en discute un autre sur le contrôle de ces résidus dans le lait et les produits laitiers.

Évaluation des risques

48. Cette première phase de la gestion des risques recouvre :

- l'identification d'un problème de santé publique
- l'établissement d'un profil de risque
- le classement du danger ainsi identifié au regard des priorités en matière d'appréciation et de gestion des risques
- l'établissement d'une politique d'appréciation des risques
- le mandatement d'une structure chargée de réaliser l'appréciation des risques
- la prise en compte des résultats de l'appréciation des risques

49. Les trois premiers éléments de cette évaluation des risques correspondent au travail actuellement réalisé avec l'aide des états membres par le CCVDRF au cours de la première étape de la procédure Codex d'élaboration des LMR. A cette occasion, le CCRVDF établit en effet, selon ces modalités, les listes de substances vétérinaires prioritaires susceptibles de poser un problème de santé publique et les transmet au secrétariat du JECFA pour que les experts OMS et FAO du JECFA procèdent à l'appréciation des risques liées à ces substances (étape 2 de la procédure Codex). Il serait souhaitable que le CCRVDF reconsidère la procédure d'élaboration de ces listes de substances prioritaires dont l'évaluation sera réalisée par le JECFA car les critères généraux adoptés en 1986 permettant de les établir ont en effet perdu de leur transparence. Il conviendrait, en particulier, de vérifier si les modifications adoptées à leur sujet en 1994 sont applicables ou non.

50. Un élément de cette évaluation des risques, qui apparaît central, mériterait un effort de réflexion important. Il s'agit de l'établissement d'une politique d'appréciation des risques. La consultation FAO/OMS de 1997 a estimé que cette politique devrait avoir pour objectif de protéger l'intégrité scientifique, la cohérence et la transparence de l'appréciation des risques.

51. Ces exigences de protection de l'intégrité scientifique, de cohérence et de transparence de l'appréciation des risques conduite par le JECFA doivent impérativement être satisfaites pour que la confiance dans le travail réalisé et les propositions de LMR faites par le JECFA soit totale. Dans la mesure où, sensu stricto, le JECFA est une structure gérée par la FAO et l'OMS, une réflexion doit s'engager entre le CCRVDF et ces deux organisations internationales pour que cet objectif soit atteint. Elle devrait en particulier porter sur la gestion des réunions du JECFA par la FAO et l'OMS.

52. La détermination des facteurs de sécurité devrait en effet constituer un thème prioritaire car il revêt une importance toute particulière, pour la protection de la santé publique. L'élaboration des LMR intègre de fait toute une batterie de postulats qui constituent autant de facteurs de sécurité tels que

- le postulat, selon lequel l'homme est, vis à vis d'un résidu potentiellement toxique, au moins aussi sensible que l'animal de laboratoire le plus sensible, qui est à l'origine du facteur de sécurité utilisé pour déduire une DJA d'une DSE, habituellement de 100. Il peut inclure un facteur de sécurité supplémentaire, d'une valeur de 2 en général, pour établir une DJA provisoire dans l'attente de compléments d'informations nécessaires à sa transformation en DJA définitive.
- la surévaluation de l'exposition du consommateur aux résidus médicamenteux;
- le postulat selon lequel les résidus totaux couverts par les LMR sont considérés comme étant tous aussi toxiques que la substance parentale. (Dans le cas où il est avéré qu'un métabolite est plus toxique que la substance parentale, la LMR est exprimée par rapport à ce métabolite).
- le postulat selon lequel la biodisponibilité à partir du tractus gastro intestinal humain des résidus dits libres est totale

53. La détermination de la valeur de ces divers facteurs de sécurité constitue, à l'évidence, un des

éléments essentiels d'une politique de la protection de la santé publique. Ce risque doit être apprécié, en particulier, en fonction de la nature des effets toxiques observés, de la qualité des informations fournies sur la toxicité et les teneurs en résidus, du rapport bénéfice - risque dont l'appréciation peut dépendre de la finalité thérapeutique ou zootechnique de la substance étudiée. Il s'agit, en l'occurrence, d'un point central de la gestion des risques qui devrait être considéré par ceux qui en ont la charge et il est pour le moins singulier que le CCRVDF ne se soit jamais préoccupé de cette question importante pour donner au JECFA les directives nécessaires.

54. Un autre exemple peut être pris dans le domaine des lignes directrices techniques. Le JECFA a du élaborer de telles lignes directrices pour guider ses évaluations et assurer la cohérence de ses évaluations. Il est utile au bon fonctionnement du Codex que la compétence scientifique du JECFA soit ainsi mise à contribution. Il serait aussi souhaitable que le CCRVDF évalue, plus qu'il ne le fait actuellement, de manière critique ces lignes directrices afin de les adopter avant qu'elles soient utilisées ensuite comme référence par le JECFA.

L'appréciation des options de gestion

55. La consultation mixte FAO/OMS a découpé cette phase en trois éléments : identification des options de gestion possibles, sélection de l'option préférée y compris l'examen d'une norme de sécurité adéquate et décision finale. Jusqu'à maintenant le CCRVDF s'est investi fort peu dans ce domaine dans la mesure où, le JECFA propose pour chaque substance et pour chaque aliment une LMR, et une seule. Lorsqu'une discussion s'engage à ce sujet, à l'initiative d'une délégation, elle porte le plus souvent sur la différence entre les valeurs de LMR proposée par le JECFA et celles qui ont été déjà adoptées au plan national par la délégation considérée. Il est rare que le CCRVDF évoque diverses options possibles telles que, par exemple, la répartition de la DJA entre les divers tissus, le lait et les œufs ou entre les denrées animales et végétales lorsque la substance peut être utilisée à la fois comme médicament vétérinaire et pesticide. Il est arrivé que le JECFA ait préconisé de ne pas utiliser certains médicaments vétérinaires pour les vaches laitières et les poules pondeuses mais aussi pour les porcs (tranquillisants) lorsque les temps d'attente nécessaires pour le respect des LMR établies paraissaient peu réalistes au regard des conditions habituelles d'utilisation des médicaments vétérinaires. Il n'est pas fréquent que le CCRVDF de lui-même aborde ce genre de questions.

56. La consultation mixte FAO/OMS sur la gestion des risques a insisté, à ce sujet, pour que les décisions sur les niveaux acceptables de risque reposent sur des considérations de santé publique. Elle a aussi convenu que d'autres considérations pouvaient être appropriées dans la mesure où elles étaient objectivables. Au cours de sa 12^{ème} réunion, le CCRVDF a admis que les autres facteurs légitimes suivants avaient été pris en compte dans le cadre de l'analyse des risques pour l'établissement des LMR pour les médicaments vétérinaires : bonnes pratiques dans l'utilisation des médicaments vétérinaires, bonnes pratiques de fabrication, faisabilité technique, modification substantielle de la composition et des caractéristiques de la qualité des aliments, besoin de minimiser l'exposition aux résidus, concept « ALARA » (résidus aussi faibles que possible raisonnablement), estimation des consommations alimentaires et autres sources de résidus que les aliments d'origine animale. Il importe que le CCRVDF, en lien avec les travaux du Comité du Codex sur les principes généraux, approfondisse sa réflexion, en matière de facteurs légitimes à prendre en compte pour l'établissement de LMR de médicaments vétérinaires.

Mise en œuvre des options de gestion et suivi

57. Ces deux dernières composantes de la gestion des risques relèvent essentiellement de la responsabilité des états. Le CCRVDF apporte cependant une aide aux états dans le domaine des méthodes d'analyse utilisables pour le contrôle du respect des LMR établies.

La communication sur les risques

58. Une consultation mixte FAO/OMS plus récente, tenue en février 1998, a essayé de préciser le contenu de cette troisième composante de l'analyse des risques définie en 1995 comme étant un échange interactif d'informations et d'opinions sur les risques entre les responsables de leur appréciation et de leur gestion, les consommateurs et les autres parties intéressées. Bien que l'analyse de ce sujet très complexe soit

récente et appelle de ce fait une réflexion complémentaire, il apparaît que les acteurs impliqués dans cette communication sont divers et que les structures en charge de l'appréciation et de la gestion des risques ont la responsabilité de communiquer sur leurs domaines de compétence respectifs. Ce rapport se limitera à l'implication dans ce domaine du JECFA et du CCRVDF.

Rôle du JECFA

59. Le JECFA assure une communication techniquement satisfaisante par le biais

- de compte rendus résumés de réunions rapidement disponibles
- de compte rendus détaillés de réunions publiés plus tardivement
- des monographies OMS et FAO concernant respectivement l'évaluation des données toxicologiques et les études de résidus
- de la publication des informations scientifiques à fournir pour l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires.

60. Il serait néanmoins très utile que le JECFA informe plus complètement le CCRVDF en mettant bien en évidence dans les rapports d'évaluation de chaque substance

- les choix effectués au cours du processus d'appréciation des risques qui relèvent de la gestion des risques.
- les incertitudes scientifiques rencontrées, le degré de confiance dans les données fournies et la manière dont ces éléments ont été pris en compte dans l'appréciation des risques.

61. La publication officielle de ces textes techniques par la FAO et l'OMS est sans doute un exercice difficile et demandant du temps compte tenu de ressources humaines disponibles. Cependant, les délais de publication des compte rendus détaillés des réunions du JECFA et des monographies FAO et OMS sont trop longs. Ils nuisent de ce fait au bon fonctionnement du CCRVDF car les délégations ne disposent pas en temps voulu des informations nécessaires pour conduire une évaluation critique des propositions de DJA et de LMR issues du JECFA. En conséquence, elles adoptent sans discussion les propositions du JECFA, ce qui ne représente aucune valeur ajoutée au travail déjà effectué ou, au contraire, elles expriment un désaccord de principe, faute de pouvoir argumenter sur les raisons retenues par le JECFA et bloquent ainsi la procédure. Une amélioration doit être apportée rapidement à cette situation.

Rôle du CCRVDF

62. L'implication du CCRVDF dans la communication sur la gestion des risques est extrêmement limitée. Elle est réduite aux compte rendus de ses réunions qui, pour des raisons budgétaires, deviennent de plus en plus synthétiques au point qu'ils ne constituent plus vraiment des supports efficaces de communication. Par ailleurs il est important de rappeler que la procédure Codex d'élaboration de LMR ne prend en compte que les substances pour lesquelles des DJA et des LMR numériques ou non spécifiées ont pu être proposées par le JECFA. Les autres substances, quelles que soient les raisons qui n'ont pas permis de proposer de DJA et de LMR (toxicité élevée, qualité des dossiers insuffisante) sont écartées de la procédure et ce sans qu'aucune information pertinente ne soit diffusée sur les raisons qui ont conduit à les écarter de la procédure Codex. Une amélioration doit également être apportée dans ce domaine.

CONCLUSIONS

63. Ce rapport permet de constater que la procédure d'élaboration des LMR de médicaments vétérinaires intègre la démarche d'analyse des risques. La séparation des responsabilités en matière d'appréciation et de gestion des risques est une réalité dans la mesure où la première est confiée au JECFA et la deuxième au CCRVDF. Néanmoins, force est de constater que cette séparation est loin d'être totale. Il apparaît, en effet, que la gestion par le Codex Alimentarius de l'établissement des LMR de médicaments vétérinaires se donne pour objectif essentiel de limiter le plus possible la contamination des aliments d'origine animale par les résidus médicamenteux de manière à ce que le risque en résultant pour la santé publique puisse être considéré comme négligeable. En conséquence, les domaines couverts par l'appréciation et la gestion des risques ne sont pas totalement distincts et il apparaît à l'évidence que de nombreux paramètres relevant de la

gestion des risques interviennent dans la démarche scientifique du JECFA dans son appréciation des risques conduisant à l'établissement des LMR.

64. Les experts scientifiques du JECFA ont ainsi été conduits à élaborer une politique d'appréciation des risques permettant d'assurer, dans la transparence, la cohérence dans le temps des évaluations réalisées par ce comité sans que le CCRVDF, comité responsable, dans cette procédure Codex, de la gestion des risques ne se soit impliqué dans l'examen critique de cette stratégie.

65. Il importe qu'une réflexion soit engagée sans tarder au sein du CCRVDF pour que ce comité, fait de délégations nationales, oeuvre davantage dans la composante gestion des risques de cette approche analyse des risques. Parmi les actions à considérer, l'élaboration d'une politique d'appréciation des risques, définissant le concept de risques socialement acceptables, les facteurs de sécurité à retenir pour compenser les incertitudes inhérentes à cette appréciation et les démarches méthodologiques à suivre en matière d'appréciation des risques, apparaît comme une initiative à prendre en priorité.

ELABORATION PAR LE CCRVDF D'UNE POLITIQUE D'APPRECIATION DES RISQUES POUR L'ETABLISSEMENT DE LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES DANS LES ALIMENTS

1. INTRODUCTION

1. L'élaboration d'une politique d'appréciation des risques est une des composantes de l'évaluation des risques, partie intégrante de la gestion des risques selon la structure de la démarche d'analyse des risques retenue par le Codex Alimentarius. L'élaboration d'une telle politique relève donc de la responsabilité des gestionnaires des risques même s'il est souhaitable que ce travail puisse bénéficier de la compétence des scientifiques chargés de conduire l'appréciation des risques.

2. Une politique d'appréciation des risques a pour objectif de fournir un cadre et des lignes directrices claires à l'intention des scientifiques ayant à conduire l'appréciation des risques de manière à ce que soient garanties l'objectivité, la cohérence et la transparence de leur évaluation. Cette politique a également pour but d'énoncer les principes généraux permettant d'assurer la meilleure protection possible de la santé publique au regard des résidus médicamenteux susceptibles d'être présents dans les aliments d'origine animale.

3. Ce texte, tout en fournissant un cadre pour l'appréciation des risques, comporte actuellement un ensemble de questions à l'intention du JECFA pour clarifier un certain nombre de sujets. Il ne saurait donc être considéré en l'état comme un document finalisé mais plutôt comme le début d'une dynamique. De plus, même s'il n'a pas vocation à traiter de modalités détaillées de l'appréciation des risques, le contenu de ce texte devra pouvoir évoluer à l'avenir pour prendre en compte les nouveaux acquis de la connaissance scientifique et l'expérience accumulée grâce au travail effectué.

Demande d'information au JECFA

4. Étant donné les analogies existant entre les objectifs justifiant l'établissement de LMR pour les médicaments vétérinaires et les pesticides, il est demandé au JECFA de tenir compte des procédures suivies pour l'établissement des LMR pour les pesticides pour éviter toute différence injustifiée entre les deux approches.

2. APPRECIATION DES RISQUES

5. Le Codex Alimentarius a défini l'appréciation des risques comme étant un processus à caractère scientifique comportant 4 étapes

- identification des dangers
- caractérisation des dangers
- évaluation de l'exposition
- caractérisation des risques

6. Ce processus est destiné dans ce domaine particulier de la santé publique à évaluer les effets adverses, connus ou potentiels, sur la santé du consommateur résultant de son exposition aux résidus de médicaments vétérinaires.

2.1. Identification des dangers

7. Cette étape de l'appréciation des risques a pour objectif d'identifier les résidus médicamenteux présents dans un aliment d'origine animale et susceptibles de provoquer des effets adverses pour la santé du consommateur.

2.1.1. Résidus à identifier

8. Les résidus issus du métabolisme d'une substance médicamenteuse doivent être identifiés dans toutes

les espèces animales susceptibles d'être traitées par cette substance. Si les études des métabolites, qui doivent être conduites à l'aide de substances radiomarquées, effectuées dans l'urine et les matières fécales, peuvent fournir des informations très utiles, elles doivent impérativement être réalisées dans tous les tissus (muscle, graisse, foie, rein) et produits (lait, œufs, miel) consommables issus des espèces animales traitées par la substance considérée.

Demande d'information au JECFA

9. Il est demandé au JECFA de préciser au CCRVDF:

- ses exigences en matière d'identification et de caractérisation des résidus issus de la métabolisation d'une substance parentale. Au-delà de l'identification de la substance parentale, cette investigation peut-elle se limiter, en particulier dans le cas d'une métabolisation importante de la substance parentale, aux métabolites majeurs ou doit-elle aussi concerner les métabolites quantitativement moins importants ? Le concept d'un seuil minimum qui conduirait à n'exiger la caractérisation d'un métabolite que lorsque sa teneur dépasse un pourcentage donné (5 ou 10 %) de la radioactivité totale serait-il envisageable ? Cette investigation peut-elle se limiter aux résidus dits libres ou doit-elle aussi concerner les résidus dits liés ?
- la possibilité d'une extrapolation à d'autres espèces animales de rente des données métaboliques établies pour une espèce animale et, dans l'affirmative, les conditions requises pour conduire cette extrapolation ainsi que les limites à fixer à cet exercice.

2.1.2. Comparaison des métabolismes entre les animaux de laboratoire et de rente

10. La protection de la santé publique au regard des résidus médicamenteux est assurée par la détermination de doses journalières acceptables (DJA) pour l'homme déduites de doses sans effet toxique (DSE) observé établies à partir des résultats d'essais toxicologiques effectués chez l'animal. Pour justifier la validité de cette extrapolation de l'animal à l'homme il faut s'assurer que les résidus/métabolites produits dans l'organisme des animaux soumis aux tests toxicologiques et qui sont responsables des effets toxiques observés sont bien les mêmes que ceux qui sont présents dans les denrées issues des animaux traités auxquels le consommateur est exposé. Des études doivent donc impérativement établir la similitude des profils métaboliques des substances étudiées entre l'ensemble des espèces animales soumises aux tests de laboratoires et l'ensemble des espèces animales à l'origine d'aliments destinés à la consommation humaine.

Demande d'information au JECFA

11. Pour les raisons qui ont été évoquées sous le point 1, le CCRVDF demande au JECFA de lui indiquer si, au vu de son expérience, les profils métaboliques fournis dans les dossiers soumis à son examen concernent

- toutes les espèces animales de laboratoire ayant fait l'objet de tests toxicologiques ou, uniquement, certaines d'entre elles (rongeurs par exemple)
- au moins toujours l'espèce animale à partir de laquelle a été établie la DSE d'où est issue la DJA
- toutes les espèces animales de rente, sources d'une exposition potentielle du consommateur aux résidus médicamenteux
- seulement tous les métabolites majeurs (ceux qui contribuent à plus de 10 % des résidus totaux chez l'animal producteur d'aliments)
- la détermination de la présence de résidus liés

12. Le CCRVDF demande également au JECFA de lui indiquer la stratégie à considérer quand un métabolite majeur dans les tissus consommables d'un animal de rente n'est pas adéquatement représenté dans l'espèce animale de laboratoire à partir de laquelle la DJA a été établie.

13. Pour le cas où les réponses aux trois questions précédentes ne seraient pas clairement affirmatives, il est demandé au JECFA de préciser les exigences minimales à respecter qui sont les siennes actuellement où qu'il préconiserait désormais pour que soit validée l'extrapolation à l'homme des conclusions tirées des essais toxicologiques réalisés chez l'animal de laboratoire.

2.2. Caractérisation des dangers

14. La caractérisation des dangers est une étape de l'appréciation des risques qui a pour objet d'évaluer qualitativement et quantitativement la nature des effets adverses associés aux résidus de médicaments vétérinaires. Elle concerne à la fois

- la relation dose-réponse qui, établie chez l'animal de laboratoire soumis aux essais toxicologiques, permet de déterminer une DSE chez l'animal
- l'extrapolation à l'homme des conclusions de cette évaluation toxicologique réalisée chez l'animal de laboratoire pour déterminer une DJA

2.2.1. Tests toxicologiques et pharmacologiques

15. Dans la mesure où l'établissement de DJA et de LMR a pour objectif de protéger la santé publique vis à vis de toute teneur en résidus susceptible de nuire à la santé du consommateur, il est nécessaire que les dossiers fournis au JECFA contiennent les résultats de tous les essais pharmacologiques et toxicologiques exigés, en particulier dans le recueil "Environmental Health Criteria 70" publié par l'OMS en 1987. La fiabilité des résultats dépendant directement de celle des protocoles expérimentaux utilisés, il est indispensable que ces essais pharmacologiques et toxicologiques soient conduits conformément aux dispositions des bonnes pratiques de laboratoire.

Demande d'information au JECFA

16. Il est demandé au JECFA

- d'indiquer au CCRVDF si la liste des tests pharmacologiques et toxicologiques publiée dans le recueil "Environmental Health Criteria 70" publié en 1987 demeure totalement valide aujourd'hui ou s'il est utile de procéder à son actualisation.
- de proposer au CCRVDF une méthodologie appropriée pour évaluer la sécurité des résidus de substances médicamenteuses commercialisées depuis de nombreuses années et pour lesquelles l'ensemble des informations toxicologiques et pharmacologiques requises n'est pas toujours disponible
- de préciser les protocoles expérimentaux à mettre en œuvre pour évaluer, si c'est utile, le potentiel allergisant d'une substance ainsi que la démarche suivie pour établir une DSE à ce sujet
- de présenter un rapport au CCRVDF sur la méthodologie retenue pour évaluer la possible sélection, par des résidus de substances antimicrobiennes, de bactéries résistantes dans la flore intestinale humaine qui garantisse la légitimité de la démarche suivie et la validité des tests expérimentaux utilisés
- de présenter une stratégie pour évaluer la sécurité des résidus de substances susceptibles de provoquer des effets toxiques de type aigu
- de présenter un rapport au CCRVDF sur les possibilités actuelles, ou envisageables à court/moyen terme, d'utiliser des essais toxicologiques ou pharmacologiques in vitro qui pourraient constituer une alternative valide à l'expérimentation animale pour répondre à l'attente de la société moderne soucieuse de réduire la souffrance animale.

2.2.2. Résidus à tester

17. Dans le cas où les études de toxicologie mettraient en évidence que l'administration d'une substance à un animal de laboratoire engendre des effets indésirables, il serait souhaitable de savoir si ces effets sont produits par la substance parentale administrée ou par un ou plusieurs de ses métabolites. Le CCRVDF constate que, pour des raisons techniques et économiques, l'étude des effets toxiques est la plupart du temps limitée à la substance parentale. En conséquence, la démarche actuellement suivie par le JECFA est de penser que

- les effets indésirables observés chez l'animal de laboratoire sont considérés comme étant la résultante des effets potentiels produits par la substance parentale administrée et ses métabolites
- les métabolites ont la même toxicité potentielle que la substance parentale dont ils dérivent
- peuvent être écartés de cet ensemble des résidus totaux considérés, à priori, à risque pour la santé

publique, les résidus dont il a été montré, par des études de toxicologie et de pharmacologie, qu'ils ne peuvent produire d'effets adverses ou que leur faible biodisponibilité les rend dénués de potentiel toxique.

Demande d'information au JECFA

18. Il est demandé au JECFA, d'indiquer au CCRVDF

- si les exigences techniques actuelles pour l'évaluation de la sécurité des résidus limitent les études de toxicologie demandées à la seule substance parentale
- dans la négative, les conditions qui rendent nécessaire des études de toxicologie complémentaires pour des métabolites issus de la transformation de la substance parentale
- l'apport que pourraient constituer les études des relations entre la structure et la toxicité potentielle des substances pour préciser ceux des résidus totaux qui devraient être associés aux effets indésirables observés chez l'animal après administration de cette substance parentale
- le degré d'harmonisation entre les approches suivies dans ce domaine par le JECFA et par le JMPR en charge de l'évaluation des résidus de pesticides

2.2.3. Détermination d'une DSE

19. Chaque essai toxicologique ou pharmacologique doit conduire à la détermination d'une DSE, définie comme étant la dose la plus élevée ne produisant, chez l'animal de laboratoire considéré, aucun effet indésirable observable.

20. La détermination de DSE adéquates impose qu'une attention toute particulière soit apportée aux mécanismes biologiques conduisant chez l'animal de laboratoire à la genèse d'effets indésirables, toxiques ou pharmacologiques, de manière à s'assurer que la substance qui provoque cet effet indésirable observé chez l'animal puisse également affecter l'homme et que, de ce fait, la DSE établie à partir de cet effet indésirable constitue une base appropriée pour calculer une DJA pour l'homme.

2.2.4. Détermination d'une DJA

21. La DJA établie pour une substance est celle dont la valeur, déduite d'une DSE assortie du facteur de sécurité approprié, est la plus faible donc la plus protectrice vis à vis de la santé publique.

La valeur de ce facteur de sécurité permettant de déduire une DJA à partir d'une DSE est habituellement de 100. Elle se décompose en deux facteurs ayant chacun une valeur de 10.

22. Le premier est destiné à:

- compenser une incertitude relative à la valeur de la DSE résultant du nombre nécessairement limité d'animaux mis en oeuvre dans l'étude toxicologique concernée
- prendre en compte l'éventualité d'une sensibilité de l'homme vis à vis de l'effet toxique observé plus grande que celle de l'animal le plus sensible mis en expérimentation. Dans le cas où la DSE a été établie à partir d'effets indésirables observés chez l'homme, ce premier facteur de sécurité n'est pas utilisé

23. Le second facteur est destiné à prendre en compte un certain nombre de facteurs de variabilité (diversité génétique, âge, sexe, état de santé) parmi les consommateurs susceptibles d'ingérer ces résidus médicamenteux, plus grande que celle des animaux de laboratoire impliqués dans l'étude toxicologique considérée.

24. Cette valeur de 100 du facteur de sécurité peut, en tant que de besoin, être augmentée pour tenir compte de la gravité de l'effet toxique observé à partir duquel la DSE a été établie. Elle peut également l'être pour compenser certaines insuffisances dans l'étude toxicologique considérée ou dans l'ensemble du dossier toxicologique fourni.

25. Il est recommandé qu'un facteur de sécurité supplémentaire de 2 soit pris en compte pour le cas où les informations disponibles ne permettent pas d'établir une DJA définitive. La proposition d'une telle DJA

provisoire doit être assortie de la demande de fourniture dans un délai déterminé de compléments d'information nécessaire pour achever l'évaluation de la sécurité des résidus de la substance concernée. Si, à l'échéance fixée, les compléments d'information ne sont pas disponibles ou ne permettent pas de finaliser l'évaluation, la DJA provisoire adoptée est retirée.

Demande d'information au JECFA

26. Dans la mesure où la définition de la valeur du facteur de sécurité retenue pour calculer une DJA à partir d'une DSE est une composante majeure de la démarche visant à assurer la protection de la santé publique vis à vis des résidus de médicaments vétérinaires, il est demandé au JECFA d'informer le CCRVDF sur

- les critères qui sont utilisés pour déterminer les valeurs des facteurs de sécurité retenues pour établir les DJA
- la possibilité d'utiliser des modèles mathématiques d'extrapolation des effets aux faibles doses pour déterminer des doses virtuellement sûres pour la santé du consommateur et, le cas échéant, sur les avantages et les limites de cette approche par comparaison avec le système actuellement utilisé ayant recours aux facteurs de sécurité. Des définitions de la dose virtuellement sûre et du risque négligeable devraient être proposées
- les modalités suivies pour arrondir les valeurs de DJA lorsque le calcul de cette DJA à partir de la DSE et du facteur de sécurité retenus le justifie.

2.3. Évaluation de l'exposition

27. Cette partie de l'appréciation des risques a pour objet d'évaluer quantitativement l'exposition des consommateurs aux résidus de médicaments vétérinaires susceptibles d'être présents dans les aliments d'origine animale (muscle, foie, rein, graisse, œufs, lait, miel)

28. L'estimation de cette exposition du consommateur résulte de l'association de la consommation quotidienne d'aliments et de la teneur de ces aliments en résidus de médicaments vétérinaires.

2.3.1. Estimation de la consommation quotidienne d'aliments

29. Dans la mesure où l'objectif du Codex Alimentarius, en matière de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, est de

- garantir une protection équivalente de la santé publique dans les divers pays du monde en établissant, pour chaque substance, une DJA unique
- favoriser le commerce international des denrées d'origine animale en établissant, pour chaque substance active, une LMR unique et un résidu marqueur pour contrôler les résidus dans chacune de ces denrées

30. Il est donc nécessaire, pour calculer les valeurs de LMR à partir de celles des DJA, de considérer des consommations quotidiennes de denrées d'origine animale harmonisées. Les valeurs actuellement retenues sont les suivantes : 300 g pour le muscle; 100 g pour le foie, 50 g pour les reins, 50 g pour la graisse, 100 g pour les œufs, 1,5 l pour le lait et 20 g pour le miel.

31. Le CCRVDF reconnaît que ces valeurs représentent une surestimation importante au regard des rations alimentaires quotidiennes en vigueur dans les divers pays. Cette surestimation, acceptée pour permettre de manière pratique et économique une harmonisation internationale à ce sujet, constitue de fait un facteur de sécurité supplémentaire important.

32. Dans le cas de substances utilisées à la fois comme médicaments vétérinaires et comme pesticides, il importe de prendre en compte l'exposition des consommateurs aux résidus résultant également de l'ingestion de denrées d'origine végétale susceptibles de contenir de tels contaminants.

33. L'évaluation de l'exposition des consommateurs aux résidus provenant du traitement d'animaux par

des substances endogènes, telles que les hormones, pose un problème spécifique. Étant naturellement produites par les animaux sources d'aliments pour l'homme, ces substances sont présentes en tant que résidus dans les aliments d'origine animale même en l'absence de traitement. En plus, ces substances sont également produites par l'organisme humain. En évaluant la sécurité des résidus de telles substances à l'occasion de deux réunions différentes (32^{ème} et 52^{ème}), le JECFA a suivi deux différentes approches, même si les conclusions de ces deux évaluations ont été les mêmes. Il serait approprié de définir une stratégie d'appréciation des risques dans ce domaine.

34. Comme le CCRVDF a identifié un problème spécifique avec les résidus susceptibles de se trouver au niveau du site d'injection, il a discuté, déjà à plusieurs reprises, un projet de ligne directrice destiné à proposer une stratégie pour traiter cette question.

Demande d'information au JECFA

Il est demandé au JECFA

- de comparer les estimations des ingérés de denrées alimentaires pris en compte par le JECFA et le JMPR pour l'établissement de LMR
- de communiquer au CCRVDF les résultats de cette étude
- d'indiquer au CCRVDF si, à la lumière de cette étude, il convient de modifier l'approche actuellement suivie pour le calcul de l'exposition des consommateurs aux résidus de médicaments vétérinaires
- de présenter au CCRVDF une étude sur la probabilité d'une ingestion par un consommateur d'une viande de bovins, ovins, porcins contenant un site d'injection et donc susceptible d'être contaminée par une teneur en résidus supérieure à la LMR établie. Dans ses commentaires, le JECFA devrait également donner son avis sur les effets potentiels sur la santé de cette exposition de faible fréquence et sur le besoin d'établir des DSE, doses de référence et DJA aiguës
- de proposer au CCRVDF une stratégie pour évaluer l'exposition des consommateurs à des résidus issus du traitement d'un animal par une substance endogène

2.3.2. Estimation de la teneur en résidus médicamenteux des denrées d'origine animale ingérées par le consommateur

35. Le calcul par le JECFA de l'exposition des consommateurs aux résidus médicamenteux est basé sur le postulat que toute denrée d'origine animale ingérée peut contenir des teneurs en résidus de chaque substance médicamenteuse au plus égales aux niveaux déterminés à partir des valeurs des LMR établies.

36. Le CCRVDF reconnaît que ce postulat conduit à une surestimation importante de l'exposition des consommateurs et donc à l'établissement d'un facteur de sécurité supplémentaire pour l'établissement des LMR dans la mesure où

- les médicaments vétérinaires sont, par définition, destinés à soigner des animaux malades. De ce fait, seuls certains animaux nécessitent le recours à une thérapeutique vétérinaire
- lorsqu'un animal, ou un groupe d'animaux, nécessite le recours à une thérapeutique vétérinaire, un médicament ou une association de quelques médicaments vétérinaires sera utilisée. En conséquence, l'utilisation, à un moment donné, d'un très petit nombre de médicaments est exclusive de celle de tous les autres et le consommateur ne sera donc potentiellement exposé qu'aux résidus de ces substances utilisées et non pas aux résidus de toutes les autres substances pharmacologiquement actives disponibles dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire
- un certain nombre de pathologies affectent des animaux jeunes et, dans ce cas, l'administration de médicaments vétérinaires à une période éloignée de l'abattage de ces animaux ne génère pas de résidus susceptibles de poser de problème de santé publique
- beaucoup de médicaments vétérinaires sont utilisés à titre curatif pour des traitements individuels. De ce fait, la probabilité pour un consommateur d'être exposé à des résidus de ce type de traitement est limitée
- l'utilisation de certains médicaments, en particulier les produits antiparasitaires, est saisonnière. De ce fait, l'exposition potentielle du consommateur aux résidus de ces substances n'est pas continue
- les temps d'attente établis, sur la base d'une approche statistique, pour des médicaments destinés à la

thérapeutique ou pour la production sont très protecteurs vis à vis de la santé publique

Demande d'information au JECFA

37. Il est demandé au JECFA

- d'évaluer la surestimation de l'exposition du consommateur aux résidus médicamenteux, résultant de la prise en compte d'un scénario dit du pire des cas, en prenant en considération les conditions normales d'utilisation des médicaments vétérinaires, une estimation de pourcentage des animaux susceptibles, dans un pays, d'être traités à un moment donné ainsi que les modes de consommation
- de conduire une évaluation de l'exposition des jeunes enfants aux résidus médicamenteux susceptibles de se trouver dans le lait et d'identifier, au terme de cette étude, s'il existe ou non un problème de santé pour eux.

2.4. Caractérisation des risques

38. Cette dernière étape de la démarche générale de l'appréciation des risques vise à estimer qualitativement et/ou quantitativement, compte tenu des incertitudes inhérentes à cette appréciation, la probabilité de la fréquence et de la gravité des effets adverses susceptibles d'affecter la santé d'une population donnée sur la base de l'identification des dangers, de la caractérisation de ces dangers et de l'évaluation de l'exposition de cette population à ces dangers.

39. Conformément à l'analyse faite à ce sujet par la consultation mixte FAO/OMS tenue en 1995, l'étape de la caractérisation des risques relatifs aux résidus de médicaments vétérinaires conduit à l'établissement de LMR.

40. Dans la mesure où

- l'administration de médicaments vétérinaires aux animaux est soumise à des conditions bien contrôlées définies par les autorisations de mise sur le marché
- les DJA déterminent les quantités maximales de résidus qui peuvent être ingérées quotidiennement par le consommateur sans risque pour sa santé
- les valeurs des LMR sont établies de manière à ce que l'ingestion quotidienne maximale théorique en résidus soit inférieure à ce qu'autorise la DJA correspondante

41. L'objectif de cette étape de caractérisation des risques est d'assurer que le respect des normes de qualité alimentaire que sont les LMR garantit un risque négligeable pour la santé du consommateur susceptible d'ingérer des résidus médicamenteux présents dans des denrées d'origine animale.

42. Les valeurs des LMR sont établies au terme d'une approche qui intègre à la fois des données scientifiques issues de l'appréciation des risques et des critères relevant de la gestion des risques et décrites dans une politique d'appréciation des risques. Il importe donc que les experts scientifiques du JECFA s'impliquent dans la détermination des valeurs de LMR à partir des données fournies par les études de métabolisme et de cinétique de déplétion tissulaire des résidus tout en prenant en compte les critères relevant de la gestion des risques et décrits dans une politique d'appréciation des risques. De son côté le CCRVDF, plus particulièrement concerné par la gestion des risques, se doit d'examiner attentivement les LMR proposées par le JECFA pour s'assurer, entre autres, de la bonne mise en œuvre de ces critères de gestion.

43. Si les informations disponibles ne permettent pas d'établir des LMR définitives, des LMR provisoires peuvent être adoptées. Les compléments d'information nécessaires à l'établissement de LMR définitives doivent être fournis à l'échéance proposée par le JECFA. Si, à l'échéance fixée, les informations complémentaires ne sont pas fournies ou ne permettent pas d'établir des LMR définitives, les LMR provisoires adoptées sont retirées. Le CCRVDF doit se prononcer sur ces demandes de complément d'information, les échéances proposées et sur l'éventuel retrait des LMR provisoires proposées.

2.4.1. Critères scientifiques

44. Les LMR doivent être établies à partir des résultats fournis par les études de métabolisme et de cinétique de déplétion tissulaire des résidus. Ces études doivent être conduites en conformité avec les lignes directrices établies à ce sujet par le JECFA.

Demande d'information au JECFA

45. Il est demandé au JECFA d'indiquer au CCRVDF

- les informations nécessaires à l'établissement de LMR
- les protocoles à suivre en matière d'études de métabolisme et de cinétiques de déplétion tissulaire de résidus permettant la mise à disposition du JECFA des informations requises.

46. Les protocoles relatifs aux cinétiques de déplétion tissulaire devront insister sur la nécessité de valider les méthodes analytiques utilisées pour mesurer les teneurs en résidus. Les données techniques fournies à ce sujet doivent, au moins, permettre de vérifier que les méthodes utilisées satisfont aux exigences de la validation intra-laboratoire.

2.4.1.1. Résidus marqueurs

47. Comme les méthodes modernes d'analyse des résidus dans les aliments sont de plus en plus performantes, en particulier au regard de la spécificité vis à vis des substances à analyser, il est nécessaire d'identifier pour chaque substance, pour laquelle une LMR peut être établie, un résidu dénommé résidu marqueur.

48. La justification de ce résidu marqueur est importante dans la mesure où

- une LMR est exprimée par rapport à ce résidu
- il constitue la base des contrôles analytiques

49. Le principe d'une telle validation repose sur la possibilité d'estimer à partir de la teneur de ce résidu marqueur celle de l'ensemble des résidus totaux pour un tissu donné, à un moment donné. Il importe donc que les données issues des études de métabolisme et de cinétique de résidus, qui doivent être conduites avec des éléments radiomarqués, permettent d'établir un rapport connu et constant entre les teneurs de ce résidu marqueur et celles des résidus totaux pour les tissus comestibles et ce pendant une durée suffisante qui doit être pertinente au regard des temps d'attente probables.

Demande d'information au JECFA

50. Il est demandé au JECFA d'indiquer au CCRVDF si

- les informations pertinentes nécessaires lui sont soumises pour qu'il puisse, pour chaque substance étudiée, justifier le choix d'un résidu marqueur pour chaque denrée alimentaire issue de chacune des espèces animales concernées
- dans la négative, au vu de l'expérience acquise, il serait possible, par extrapolation à partir des données fournies pour certaines denrées alimentaires et espèces animales, de définir un résidu marqueur pour d'autres denrées alimentaires et espèces animales pour lesquelles aucune donnée n'est disponible
- l'approche suivie à ce sujet par le JMPR est équivalente et, dans le cas contraire, de comparer les avantages et les inconvénients des deux systèmes.

2.4.1.2. Valeurs des LMR

51. Les valeurs des LMR établies, pour une substance donnée, pour les diverses denrées issues d'un animal traité doivent être définies à partir des teneurs en résidus mesurées dans ces denrées à une échéance définie après ce traitement. Si les teneurs en résidus dans les divers tissus consommables sont différentes, ces différences doivent conduire à des valeurs de LMR différentes pour ces divers tissus.

52. De plus, bien que le JECFA n'ait pas à déterminer des temps d'attente dont la durée dépend des

diverses spécifications caractérisant chaque médicament vétérinaire, il importe que les valeurs des LMR soient néanmoins établies sur la base d'un temps d'attente praticable, justifié par des études statistiques, qui assure une protection effective de la santé publique.

Demande d'information au JECFA

53. Il est demandé au JECFA d'indiquer au CCRVDF

- les relations entre les bases statistiques retenues pour définir des valeurs de LMR assurant la protection de la santé du consommateur et celles qui sont utilisées pour établir les temps d'attente, qui ont le même objectif, de manière à éviter une éventuelle redondance dans l'utilisation de ces statistiques.
- les avantages et les inconvénients qu'il y a à exprimer les LMR en $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou en mg/kg , en prenant en compte, en particulier, l'impact des unités choisies pour exprimer les LMR sur certaines des spécifications des méthodes d'analyse (précision, exactitude).
- les avantages et les inconvénients qu'il y aurait à exprimer, à l'instar du JMPR, les LMR établies pour les substances lipophiles par rapport à la teneur en graisse des denrées d'origine animale.

2.4.2. Critères de gestion

2.4.2.1. Résidu marqueur

54. Dans la mesure où une LMR représente une norme qui doit pouvoir être effectivement contrôlée par des laboratoires officiels normalement équipés pour la surveillance des résidus médicamenteux dans les aliments, il est important que

- les résidus marqueurs soient disponibles dans le commerce
- les méthodes retenues pour l'analyse des résidus marqueurs puissent être facilement mises en œuvre.

Demande d'information au JECFA

55. Il est demandé au JECFA d'indiquer au CCRVDF s'il est approprié de recommander que, dans la mesure du possible, les substances parentales soient choisies comme résidus marqueurs.

2.4.2.2. Pourcentage de la DJA utilisée

56. La DJA représente la quantité maximum de résidus qu'un consommateur peut ingérer quotidiennement sans risque pour sa santé. Néanmoins, s'il s'avère possible, voire souhaitable, d'établir des LMR plus faibles qui donnent lieu à un ingéré théorique en résidus inférieur à la valeur de la DJA établie, cette option doit être retenue dans la mesure où elle assure une amélioration de la qualité sanitaire des aliments et de la protection de la santé publique. Parmi les motifs qui peuvent légitimer le recours à cette option, on peut considérer

- la prise en compte des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires qui peut impliquer le respect d'un temps d'attente conduisant à des LMR plus faibles que celles qui auraient pu être calculées à partir de la DJA correspondante
- l'harmonisation des LMR établies entre les diverses espèces animales auxquelles la substance peut être administrée en médecine vétérinaire.

57. Cette approche a déjà été suivie par le JECFA car, à titre d'exemple, si les LMR établies pour l'imidocarb conduisent à un ingéré quotidien théorique de résidus équivalent à la presque totalité de la DJA, les LMR établies pour l'azapérone conduisent à un ingéré ne représentant que 10 % de la DJA correspondante.

58. Cependant, la mise en œuvre de cette option doit être raisonnée pour éviter qu'elle ne

- pénalise injustement des substances évaluées par rapport à d'autres
- fasse obstacle à une utilisation de substances en médecine vétérinaire conforme aux bonnes pratiques en

vigueur

- conduite à l'établissement de LMR qui ne puissent être contrôlées à l'aide de méthodes analytiques praticables qui auraient été utilisables pour le cas où cette option n'aurait pas été mise en œuvre.

Demande d'information au JECFA

59. Il est demandé au JECFA d'indiquer au CCRVDF, lorsqu'une telle approche aura été suivie, de justifier la proposition de valeurs de LMR plus faibles que celles qui auraient pu être établies pour garantir le respect de la DJA.

2.4.2.3. Répartition de la DJA entre les denrées alimentaires

60. Lorsqu'une substance médicamenteuse est destinée à être administrée à des animaux producteurs de viande, de lait et d'œufs, la répartition, entre ces diverses denrées, de l'ingéré quotidien théorique en résidu toléré calculé à partir de la DJA établie est effectuée de manière pragmatique de manière à améliorer les conditions d'utilisation de cette substance en médecine vétérinaire.

Demande d'information au JECFA

61. Il est demandé au JECFA de présenter clairement dans les rapports transmis au CCRVDF les choix faits pour répartir une DJA entre les diverses denrées alimentaires de manière à ce que le CCRVDF puisse en discuter. Le cas échéant, plusieurs options peuvent être proposées par le JECFA.

2.4.2.4. Harmonisation des valeurs de LMR entre diverses espèces animales

62. S'il est nécessaire que les valeurs de LMR soient établies pour les divers tissus (muscle, graisse, foie, rein) dans des proportions qui reflètent la distribution des résidus entre ces tissus, il importe également de ne pas perdre de vue les problèmes posés par l'établissement, pour une substance médicamenteuse destinée à être administrée à diverses espèces animales, de LMR qui peuvent différer d'une espèce animale à une autre.

63. Dans la mesure où l'établissement des LMR a pour objectif de garantir la qualité sanitaire des aliments, il est important de ne pas laisser croire à l'opinion publique, que la qualité sanitaire des denrées issues de diverses espèces animales pourrait ne pas être équivalente au motif que les valeurs de LMR établies, pour une même substance et une même denrée, seraient différentes d'une espèce animale à l'autre.

64. Par ailleurs, l'établissement, pour une même denrée, de valeurs de LMR différentes entre les espèces animales concernées alourdit très significativement le travail de mise au point, de validation et de mise en œuvre des méthodes analytiques utilisées dans les plans de surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.

65. Le fait que des valeurs des LMR établies pour une substance donnée puissent, pour une même denrée, différer d'une espèce animale à une autre rend nécessaire la conduite d'études de métabolisme et de déplétion tissulaire de résidus dans toutes les espèces animales susceptibles d'être traitées par cette substance. Le coût de ces études conduisant l'industrie pharmaceutique vétérinaire à les limiter aux seules espèces animales représentant un marché économique important, il en ressort que

- des LMR ne sont pas établies pour toutes les espèces animales auxquelles une substance est destinée et ce principalement pour ce qu'il est convenu d'appeler des espèces animales mineures
- la procédure Codex perd donc en efficacité au regard de
 - la protection de la santé du consommateur vis à vis des denrées pour lesquelles il n'existe pas de LMR garantissant leur qualité sanitaire au regard des résidus
 - la facilitation du commerce international des denrées alimentaires d'origine animale pour lequel l'absence de LMR représente une source potentielle de conflits
- les administrations nationales chargées de l'enregistrement des médicaments vétérinaires, qui dépendent des LMR établies par le Codex quand elles n'ont pas leur propre système d'élaboration de LMR, sont contraintes de limiter les espèces animales concernées par ces autorisations de mise sur le marché à

celles pour lesquelles des LMR ont été établies. Il en résulte une augmentation de l'utilisation hors AMM des médicaments vétérinaires qui ne traduit pas un progrès en matière d'usage prudent des médicaments vétérinaires et de protection de la santé publique.

Demande d'information au JECFA

66. Dans la mesure où, après la 54^{ème} session du JECFA,

- ce comité d'experts a établi des LMR identiques pour 31 des 41 substances destinées à plusieurs espèces animales
- ces 31 substances correspondent aux divers groupes thérapeutiques classiquement utilisés en médecine vétérinaire.

Il est demandé au JECFA de considérer les LMR différentes établies pour les 10 autres substances et la signification de ces différences en terme de protection de la santé publique de manière à indiquer au CCRVDF si, est vraiment nécessaire de maintenir à la lumière d'une analyse de risque pour la santé publique et de l'expérience acquise en 12 ans de travail, il est vraiment nécessaire de maintenir ces différences entre ces LMR

67. Dans ce but, le CCRVDF recommande au JECFA de prendre en compte :

- la similitude des métabolismes de ces 10 substances qui a conduit à toujours retenir le même résidu marqueur
- l'établissement, pour certaines de ces 10 substances, de LMR identiques pour un tissu et non pour d'autres ou pour certaines espèces animales et non pour d'autres.
- la précision nécessairement relative des teneurs en résidus du fait du nombre limité et de l'inévitable variabilité des données disponibles
- la flexibilité offerte par l'ajustement du pourcentage de la DJA utilisable et de la durée des temps d'attente
- la signification très limitée, en terme de protection de la santé du consommateur, de ces différences de LMR au regard de l'impact des divers postulats et facteurs de sécurité utilisés à cet effet au cours des étapes de l'identification des dangers, de la caractérisation des dangers et de l'évaluation de l'exposition de la procédure d'appréciation des risques
- Il est également demandé au JECFA de proposer, en la justifiant, une définition d'espèce animale majeure et mineure.

2.4.2.5. Denrées alimentaires concernées par les LMR

68. Des LMR doivent être établies pour toutes les denrées issues d'animaux auxquels une substance médicamenteuse, évaluée par le JECFA, est destinée.

Recommandations à l'intention du JECFA

69. Si des teneurs en résidus dans les divers tissus (le muscle, la graisse, le foie et le rein) peuvent être très différentes, il est demandé au JECFA de recommander dans ses rapports d'évaluation ceux de ces tissus qui devraient être choisis, comme tissu cible, pour être échantillonnés dans le cadre des plans de surveillance des résidus.

70. Il est important, pour permettre le contrôle de la qualité sanitaire des carcasses dans le cadre du commerce international, d'établir des LMR pour le muscle ou pour la graisse.

71. Dans le cas où les teneurs en résidus dans un tissu, à l'échéance d'un temps d'attente approprié, sont trop faibles pour permettre à la fois l'établissement d'une LMR et un contrôle praticable par les méthodes analytiques disponibles, il est recommandé au JECFA d'indiquer dans le rapport d'évaluation concernant cette substance qu'il n'est pas possible d'établir pour ce tissu une LMR sur la base de la méthodologie habituelle et d'en indiquer les raisons.

72. Néanmoins, pour aider les états membres qui pourraient souhaiter, occasionnellement, procéder à un contrôle de résidus de la substance concernée dans ce tissu consommable, il est recommandé au JECFA d'indiquer dans son rapport d'évaluation une valeur indicatrice déduite de la limite de quantification de la méthode analytique utilisable tout en insistant sur le fait que ce tissu ne représente pas une base adéquate d'échantillonnage pour un plan de surveillance des résidus dans les aliments.

73. Il se peut, à l'inverse, que le respect des LMR calculées pour respecter la DJA nécessite l'établissement d'un temps d'attente trop long au regard des bonnes pratiques d'élevage. Dans ce cas de figure, il est demandé au JECFA d'attirer l'attention du CCRVDF sur cette difficulté en la mentionnant très clairement dans son rapport d'évaluation.

2.4.2.6. Contrôle des LMR

74. Le souci de garantir la qualité hygiénique des denrées d'origine animale a conduit les états membres à mettre en œuvre des plans de surveillance des résidus médicamenteux destinés à vérifier le respect des LMR établies.

75. Pour augmenter l'efficacité des contrôles et réduire leur coût, l'utilisation des méthodes dites multi-résidus se généralise, facilitée par le recours à des détecteurs de plus en plus performants comme la détection de masses. Pour assurer la cohérence dans la vérification de la conformité aux LMR, il serait important que soient établis des critères uniformes concernant les performances de telles méthodes multi-résidus acceptables pour toutes les parties concernées.

76. Dans ce contexte, les méthodes analytiques utilisées dans les études de déplétion tissulaire des résidus, qui doivent être validées, représentent un apport technique important pour les états membres qui peuvent les intégrer, sous une forme ou sous une autre, dans leurs stratégies de contrôle en fonction de l'équipement dont ils disposent et de l'échantillonnage qu'ils ont déterminé au regard de productions animales nationales.

GESTION DES RISQUES ET PROCEDURE CODEX D'ELABORATION DE LMR DE MEDICAMENTS VETERINAIRES

RECOMMANDATIONS A L'INTENTION DU CCRVDF

INTRODUCTION

1. Ses travaux étant suivis par des délégations d'états membres constituées, pour l'essentiel, par des administrations en charge de la gestion du médicament vétérinaire, le CCRVDF a vocation à prendre en compte les critères relevant de la gestion des risques en participant à l'élaboration des LMR de médicaments vétérinaires. Son implication semble devoir préférentiellement concerner les étapes de l'évaluation des risques et de l'appréciation des options de gestion car la mise en œuvre des options de gestion et le suivi de cette mise en œuvre relèvent pour l'essentiel de la responsabilité des états membres.

1. EVALUATION DES RISQUES

2. Dans cette phase de la gestion des risques, deux composantes méritent une attention particulière au regard des missions du CCRVDF, pour établir les priorités en matière d'appréciation et de gestion des risques et la prise en compte des résultats de l'appréciation des risques.

1.1. Classement des dangers

1.1.1. Critères d'inclusion dans les listes prioritaires

3. Le CCRVDF doit élaborer des listes de substances médicamenteuses à soumettre en priorité à l'évaluation du JECFA. Pour ce faire, il a adopté lors de sa première réunion en 1986 les critères à prendre en compte. Ultérieurement, lors de sa huitième session tenue en 1994, le CCRVDF a estimé utile de modifier le libellé de ces critères mais il ne semble pas que la Commission du Codex ait validé cette proposition de modification.

Recommandation n° 1

4. Il est recommandé au CCRVDF de lever l'incertitude qui porte sur la réalité de la commercialisation de la substance à évaluer. Le libellé de 1986 indique sans ambiguïté que le médicament vétérinaire doit être commercialisé dans la mesure où il précise que le médicament est présent sous forme de résidus dans le produit alimentaire et qu'il affecte dans une mesure importante le commerce international. Le libellé de 1994 est, par contre, beaucoup moins précis car il se contente de dire que le médicament est disponible sous forme de produit commercial et qu'il est susceptible de causer des difficultés commerciales, ce qui rend possible l'inscription sur une liste prioritaire d'une substance non commercialisée.

1.1.2. Présentation des substances candidates

5. Dans la mesure où un critère de sélection des substances candidates est de s'assurer que les informations nécessaires à l'évaluation du JECFA sont disponibles, de fait seule l'industrie pharmaceutique vétérinaire est, actuellement, à l'origine des demandes d'inscription des substances sur les listes prioritaires car elle seule dispose des dossiers contenant les informations techniques demandées.

Recommandation n° 2

6. Il est recommandé que le CCRVDF considère une possibilité complémentaire de présenter des substances candidates à l'inscription dans les listes prioritaires par le recours aux dossiers techniques déposés auprès des autorités nationales ou régionales compétentes dans les domaines de l'établissement de LMR ou de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Cette option alternative aurait pour avantage de mieux équilibrer le contenu des listes prioritaires qui associeraient des substances importantes au

regard des stratégies commerciales de l'industrie pharmaceutique vétérinaire et des substances prioritaires vis à vis des préoccupations de santé publique des états membres.

1.2. Évaluation des résultats de l'appréciation des risques

7. Dans la mesure où

- l'appréciation des risques se doit d'être conduite conformément à la politique d'appréciation des risques élaborée par le CCRVDF, avec l'aide des experts du JECFA
- l'établissement par le JECFA des LMR fait intervenir un certain nombre de critères relevant de la gestion des risques
- le CCRVDF peut, pour évaluer les propositions du JECFA en matière de DJA et de LMR, prendre en compte d'autres critères de gestion des risques que ceux qui sont décrits dans la politique d'appréciation des risques

il importe que le CCRVDF s'investisse d'avantage dans l'évaluation critique des propositions du JECFA.

Recommandation n° 3

8. Il est recommandé que les membres du CCRVDF reçoivent de la part du secrétariat du JECFA, même sous une forme provisoire, les rapports d'évaluation relatifs aux substances concernées avant la réunion du CCRVDF. Un délai minimum de 2 mois¹ avant la réunion du CCRVDF devrait être suffisant pour permettre un examen attentif.

2. APPRECIATION DES OPTIONS DE GESTION

9. Cette composante de la gestion des risques a pour objectif final de choisir l'option appropriée de gestion, c'est à dire, en l'occurrence, d'adopter ou non les propositions du JECFA en matière de DJA et de LMR.

10. Au-delà de l'évaluation critique des propositions du JECFA faite au cours de l'étape précédente, le CCRVDF peut également considérer des critères de gestion, actuellement discutés au sein du comité du Codex sur les principes généraux, autres que ceux qui figurent dans la politique d'appréciation des risques et qui ont été déjà pris en compte par le JECFA.

11. Il s'agit ici de favoriser l'acceptation des LMR en particulier par des états membres soucieux d'éviter le rejet d'un aliment, d'une production animale par une opinion publique de plus en plus préoccupée par

- la qualité organoleptique et nutritionnelle des aliments
- la protection de la santé et du bien être animal
- le respect de l'environnement.

Recommandation n° 4

12. Il est recommandé au CCRVDF, à la lumière des travaux conduits au sein du Comité du Codex sur les principes généraux, d'approfondir sa réflexion sur ces critères de gestion des risques ainsi que sur une évaluation transparente du rapport bénéfice/risque pour des substances utilisées en élevage de manière à faciliter l'adoption consensuelle des DJA et des LMR proposées par le JECFA.

¹ Conformément à l'Article V. 7 (disponibilité des documents) des Règles de procédure de la Commission du Codex Alimentarius