

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 Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Point 13 (a) de l'ordre du jour

CX/RVDF 04/15/12
Juillet 2004

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Quinzième session

Washington, DC (zone métropolitaine), États-Unis d'Amérique, 26-29 octobre 2004

F

DOCUMENT DE TRAVAIL SUR L'ARRONDISSEMENT DES DJA DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AVANT L'ÉTABLISSEMENT DES LMR

Document préparé par les États-Unis d'Amérique

1. HISTORIQUE:

Dans le rapport de sa 36^e réunion, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a donné sa procédure d'arrondissement des doses journalières admissibles (DJA) de médicaments vétérinaires lorsque la DJA calculée à partir de la dose sans effet observable (DSEO) en utilisant un facteur de sécurité présente plus d'un chiffre significatif.

« 2.7 Expression des DJA

En établissant l'expression numérique de la DJA, le Comité a décidé de l'exprimer avec un seul chiffre significatif. Si une DJA est calculée à partir de la dose sans effet observable, le chiffre sera arrondi à un chiffre significatif, conformément à des procédures d'arrondissement acceptables. » (Rapport de la 36^e réunion du JECFA, page 18)

Bien que cela ne figure pas dans le rapport de la 36^e réunion du JECFA, l'arrondissement des DJA a été mis en place apparemment à cause de l'imprécision et de l'incertitude inhérentes aux DSEO et aux facteurs de sécurité et parce que le Comité ne voulait pas donner l'impression d'un chiffre précis. Il a dès lors décidé d'exprimer la DJA avec un seul chiffre significatif et la pratique s'est poursuivie avec la DJA calculée arrondie à un seul chiffre significatif avant l'établissement des LMR. Lorsque le deuxième chiffre significatif est inférieur à 5, la DJA est arrondie vers le bas et lorsqu'il est supérieur à 5, la DJA est arrondie vers le haut.

Il existe 25 médicaments vétérinaires pour lesquels la DJA actuelle recommandée par le JECFA est arrondie sur la base de la DJA calculée à partir de la DSEO et du facteur de sécurité (tableau 1). Parmi eux, 14 DJA ont été arrondies vers le bas et 11 DJA ont été arrondies vers le haut. Il existe trois médicaments dont la DJA recommandée présente deux chiffres significatifs et n'a pas été arrondie. La DJA de la plupart des médicaments vétérinaires examinés par le JECFA a été calculée à un seul chiffre significatif sans être arrondie.

2. SITUATION:

Il y a au moins deux conséquences indésirables à l'arrondissement des DJA de médicaments vétérinaires recommandés par le JECFA.

La première est que lorsque la DJA recommandée par le JECFA est différente de la DJA qui a été fixée par les gouvernements membres sans être arrondie, les gouvernements des pays en développement se posent des questions quant à la raison de cette disparité. La pratique et la procédure de l'arrondissement des DJA ne figurent pas dans les *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Foods, Environmental Health Criteria 70*, du JECFA et il est donc plus difficile pour les gouvernements membres de comprendre pourquoi la DJA recommandée par le JECFA a été arrondie.

La deuxième conséquence indésirable de l'arrondissement des DJA avant l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) survient lorsque les LMR recommandées qui en résultent sont plus faibles, réduisant ainsi l'écart entre les LMR recommandées et les résidus de tissus réels découlant d'une utilisation du produit conforme aux bonnes pratiques agricoles. Lorsque le premier chiffre significatif de la DJA calculée est un petit chiffre, l'arrondissement de la DJA peut avoir un grand impact sur les LMR – avoisinant une diminution de 50% si le premier chiffre significatif de la DJA calculée est le chiffre 1. Une réduction de la LMR recommandée peut créer un problème commercial là où il n'y a pas d'amélioration quant au risque pour la santé publique.

Le fait que l'arrondissement ne doit pas être réalisé à une étape intermédiaire d'une séquence de calculs est une pratique acceptée. Par conséquent, la pratique acceptée de l'arrondissement exigerait d'établir les LMR à partir de la DJA calculée plutôt qu'à partir d'une DJA arrondie.

Le CCRVDF devrait adopter des directives concernant la pratique de l'arrondissement par le JECFA pour adoption et transfert à l'OMS et à la FAO. Ces directives seraient précieuses pour le projet en cours de l'OMS et de la FAO de mettre à jour le document *Environmental Health Criteria 70*, qui doit être terminé en 2005.

3. OPTIONS POUR UNE RECOMMANDATION:

Trois propositions concernant la mise à jour de la procédure du JECFA de recommandation des DJA et des LMR ont été examinées et sont brièvement décrites ci-après:

1) Arrondir toutes les DJA au chiffre significatif supérieur avant l'établissement des LMR.

- Exemple: une DJA calculée de 0,00134 est arrondie à 0,002 avant l'établissement des LMR et la publication.

Le principe de cette proposition est que les DSEO sont imprécises mais que la DSEO réelle est toujours plus élevée que les estimations. L'importance dépendant de l'espacement des doses dans l'étude utilisée pour déterminer la DSEO, il y aura un écart entre la DSEO la plus élevée et la DSEO la plus faible mais la DSEO réelle sera supérieure à la DSEO la plus élevée de l'étude. Arrondir la DJA au chiffre significatif supérieur revient à orienter la DJA dans la bonne direction pour qu'elle se rapproche de la DJA réelle. Étant donné qu'un important facteur de sécurité est utilisé pour calculer la DJA à partir de la DSEO, la DJA et les LMR qui en découlent resteront sûres en ce qui concerne la sécurité de la santé humaine mais la perturbation du commerce pour des LMR inutilement basses sera réduite. Le JECFA a déjà arrondi la DJA de 11 médicaments vétérinaires vers le haut, jusqu'à une augmentation de 33%, sans porter apparemment préjudice à la santé publique ni soulever d'objections des gouvernements membres.

Note: L'arrondissement vers le haut devrait être limité si la DJA qui en résulte équivaut à utiliser une « dose ayant un effet » de l'étude des DSEO, une précaution qui peut ne pas avoir été prise auparavant.

2) Établir les LMR en utilisant la DJA calculée et arrondir ensuite la DJA vers le haut ou vers le bas pour publication comme recommandation du JECFA.

- Exemple: une DJA calculée de 0,00134 est utilisée pour établir les LMR, mais une DJA de 0,001 est publiée comme DJA recommandée par le JECFA.

Cette option fait un usage minimal de la DJA calculée pour l'établissement des LMR, évitant la perturbation du commerce pour des LMR inutilement basses. Elle évite également l'impression d'une DJA précise qui résulterait de la publication de plus d'un chiffre significatif dans la DJA. La procédure à suivre ici devrait être claire dans les monographies des médicaments afin d'éviter toute confusion en tentant de comparer les LMR recommandées par le JECFA et les DJA recommandées par le JECFA. Il pourrait sembler que les LMR sont fixées excessivement haut par rapport à la DJA.

3) Établir les LMR en utilisant la DJA calculée et publier la DJA calculée comme recommandation du JECFA.

- Exemple: une DJA calculée de 0,00134 est utilisée pour établir les LMR et une DJA de 0,00134 est publiée comme DJA recommandée par le JECFA.

Cette option consiste à ne pas arrondir du tout les DJA. Elle fait un usage maximal de la DJA calculée pour l'établissement des LMR, évitant la perturbation du commerce pour des LMR inutilement basses. Elle peut donner l'impression d'une DJA précise mais elle évite d'employer une DJA arrondie vers le bas et utilisée comme s'il s'agissait d'un chiffre précis. Cette option évite l'apparition de DJA et de LMR qui ne correspondent pas, qui pourraient être le résultat confus de l'option 2.

4. RECOMMANDATION:

Les États-Unis recommandent que le CCRVDF adopte l'option 3, la procédure consistant à établir les LMR en utilisant la DJA calculée et à publier la DJA calculée comme recommandation du JECFA sans l'arrondir. Lorsque le calcul de la DJA donne une décimale longue ou répétitive, la DJA peut être arrondie au troisième chiffre significatif avant l'établissement des LMR et la publication. Jusqu'à présent, aucun médicament vétérinaire n'a eu une DJA calculée présentant plus de trois chiffres significatifs. Cette directive sera donnée pour la mise à jour du document *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Foods, Environmental Health Criteria 70* du JECFA, un projet de l'OMS et de la FAO qui devrait être terminé en 2005.

Les options 1, 2 et 3 protègent de manière adéquate la santé publique et réduisent le potentiel de litiges commerciaux pour des LMR inutilement basses. Les États-Unis estiment que l'option 2 est la moins souhaitable car elle est la plus susceptible de créer la confusion lorsqu'il y a une disparité entre la DJA et les LMR. En cas de litige commercial, la disparité est susceptible d'en compliquer la résolution – la plus appropriée est-elle la DJA ou la LMR? L'option 3 n'est pas du tout susceptible de susciter d'objection de la part de personnes non formées à la gestion des risques liés aux médicaments vétérinaires. C'est la raison pour laquelle l'option 3 a été considérée comme la meilleure option.

Tableau 1. EFFET DE L'ARRONDISSEMENT DES DJA PAR LE JECFA (32^e – 62^e réunion)

COMPOSE	Réunion du JECFA	DSEO mg/kg	Facteur de sécurité	DJA calculée (mg/kg en poids)	DJA arrondie (mg/kg en poids)	Arrondie vers le haut/bas	% Changement
Ronidazole	34	5	200	0,025	0,025	aucun	0
Sulfadimidine	34	2,2	500	0,0044	0,004	bas	-9
Closantel	36	2,5	100	0,025	0,03	haut	+20
Fenbendazole	38	5	200	0,025	0,025	aucun	0
Flubendazole	40	2,5	200	0,0125	0,012	bas	-4
Triclabendazole	40	0,27	100	0,0027	0,003	haut	+11
Lévamisole	42	1,25	200	0,00625	0,006	bas	-4
Dexaméthasone	42	0,0015	100	0,000015	0,000015	aucun	0
Dihydrostreptomycine & Streptomycine	43	5	200	0,025	0,03	haut	+20
Diclazuril	45	3	200	0,015	0,02	haut	+33
Moxidectine	45	0,3	200	0,0015	0,002	haut	+33
Abamectine	47	0,12	100	0,0012	0,001	bas	-17
α -cyperméthrine	47	1,5	100	0,015	0,02	haut	+33
Danofloxacin	48	2,4	100	0,024	0,02	bas	-17
Enrofloxacin	48	0,0023	1	0,0023	0,002	bas	-13
Fluazurone	48	4,3	100	0,043	0,04	bas	-7
Azapéron	50	0,63	100	0,0063	0,006	bas	-5
Gentamicine	50	0,022	1	0,022	0,02	bas	-9
Sarafloxacin	50	0,00033	1	0,00033	0,0003	bas	-9
Tétracyclines	50	0,033	1	0,033	0,03	bas	-9
Phoxime	52	0,38	100	0,0038	0,004	haut	+5
Thiamphénicol	52	0,0046	1	0,0046	0,005	haut	+9
Dicyclanil	54	0,71	100	0,0071	0,007	bas	-1
Fluméquine	54	25	1000	0,025	0,03	haut	+20
Lincomycine	54	2,5	100	0,025	0,03	haut	+20
Acétate de mélengestrol	54	0,005	200	0,000025	0,00003	haut	+20
Pirlimycin	62			0,0083	0,008	bas	-4
Ractopamine	62	0,067	50	0,00134	0,001	bas	-25