



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-deuxième session

San José, Costa Rica, 27 avril – 1^{er} mai 2015

**QUESTIONS DÉCOULANT DE LA FAO/OMS ET DE LA 78^e RÉUNION DU
COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS SUR LES ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA)**

Informations émanant du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA)

1. Depuis la dernière session du CCRVDF, deux réunions (les 78^e et 79^e réunions) du JECFA ont eu lieu. Celles-ci portaient sur les résidus de médicaments vétérinaires (78^e réunion du JECFA), et sur les additifs alimentaires et les agents aromatisants (79^e réunion du JECFA). Les rapports de ces réunions sont disponibles sur les sites de la FAO et de l'OMS :

- FAO : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>
- OMS : www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/

2. La 78^e réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a eu lieu à Genève, Suisse, du 5 au 14 novembre 2013 dans le but d'évaluer les résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments. Le rapport complet de cette réunion a été publié dans la Série des rapports techniques de l'OMS (TRS 988)¹. Les monographies de toxicologie contenant des résumés des données examinées par le Comité ont été publiées dans la *Série Additifs alimentaires de l'OMS* numéro 69² ; les monographies contenant des résumés des données concernant les résidus qui ont été examinées par le Comité ont été publiées dans les *Monographies FAO JECFA* numéro 15³.

3. La 78^e réunion du JECFA a émis des recommandations sur les limites maximales de résidus (LMR) pour les médicaments vétérinaires suivants : derquantel, émamectine benzoate, ivermectine, lasalocide sodium et monepantel (cf. CX/RVDF 15/22/6).

4. Elle a également évalué trois autres médicaments vétérinaires :

- Violet de gentiane - La 78^e réunion du JECFA a conclu qu'il n'était pas indiqué d'établir une DJA pour le violet de gentiane en raison de ses effets génotoxiques et carcinogènes. Aucune DJA n'ayant pu être fixée, le Comité n'a pu recommander de LMR. La 78^e réunion du JECFA a également souligné le manque relatif d'informations sur les résidus.

Note : Le violet de gentiane est étroitement lié au vert de malachite. Lors de sa 78^e réunion, le JECFA a évalué le vert de malachite en 2009 et a conclu qu'il ne pouvait approuver l'administration de vert de malachite aux animaux destinés à la consommation en raison des effets carcinogènes de son principal métabolite, le vert leucomalachite et du fait qu'un processus génotoxique ne pouvait être exclus. De plus, en ce qui concerne le violet de gentiane, qui est métabolisé en violet leucogentiane, la 78^e réunion du JECFA a conclu que ce composé devait être considéré comme un composé carcinogène agissant selon un processus génotoxique.

- Somatotropines bovines recombinées - Sur la base d'une étude systématique de la documentation publiée depuis la dernière évaluation, le JECFA a réaffirmé sa décision d'attribuer au somagrebove, au sometribove, au somavubove et au somidobove une DJA « non spécifiée », décision prise lors de sa quarantième réunion (OMS SRT N° 832, 1993). La 78^e réunion du JECFA a réaffirmé sa décision d'attribuer au somagrebove, au sometribove, au somavubove et au somidobove une LMR « non spécifiée », décision prise lors de sa quarantième réunion (OMS SRT N° 832, 1993).

¹ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127845/1/9789241209885_eng.pdf?ua=1

² http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128550/1/9789241660693_eng.pdf?ua=1

³ <http://www.fao.org/3/a-i3745e.pdf>

- Chlorhydrate de zilpatérol - le JECFA a établi une DJA de 0–0,04 µg/kg de poids corporel sur la base d'un niveau le plus faible d'effets secondaires observés (LOAEL) de 0,76 µg/kg de poids corporel pour les tremblements observés chez les êtres humains. Un facteur d'incertitude de 20 a été appliqué, incluant un facteur d'incertitude par défaut de 10 pour refléter la variété interindividuelle et un facteur d'incertitude supplémentaire de 2 afin de prendre en compte l'utilisation d'un LOAEL pour un effet léger au lieu d'une dose sans effet nocif constaté (NOAEL). La 78^e réunion du JECFA a indiqué que la DJA repose sur un effet aigu. Elle a également remarqué que la limite supérieure de la DJA offre une marge de sécurité d'au moins 1 250 par rapport à une NOAEL de 50 µg/kg de poids corporel par jour pour la formation de léiomyomes chez le rat.

Les données disponibles pour les tissus autres que les muscles étant insuffisantes, le JECFA n'a pas été en mesure de déterminer de résidu-marqueur pertinent dans d'autres tissus comestibles. Le JECFA a utilisé les plus fortes concentrations de résidus pour estimer l'exposition alimentaire car aucune concentration médiane de résidus n'a pu être déterminée et aucun résidu-marqueur pour le foie et les reins n'a pu être défini. Les calculs ont indiqué que l'exposition alimentaire était supérieure à la DJA pendant les périodes de sevrage correspondant aux données fournies. La 78^e réunion du JECFA a conclu qu'il n'était pas possible de recommander de LMR pour le zilpatérol. Les données nécessaires à l'établissement de LMR sont les suivantes :

- résultats des études portant sur les résidus-marqueurs pour le foie et les reins ;
- résultats des études visant à déterminer le ratio du résidu-marqueur par rapport au résidu total pour le foie et les reins ;
- résultats des études de réduction afin de permettre la dérivation de LMR compatibles avec la DJA.

Toutes ces études devraient reposer sur des méthodes d'analyse validées suffisamment sensibles pour mesurer le zilpatérol et ses principaux métabolites dans les tissus comestibles des bovins.

Après la publication du rapport, le secrétariat du JECFA a apporté de plus amples clarifications en réponse aux questions soumise par le promoteur du Zilpatérol au sujet des sections de l'évaluation sur la toxicologie et les résidus.

Exposition alimentaire aux résidus de médicaments vétérinaires

5. La réunion d'experts FAO/OMS sur les méthodologies d'évaluation de l'exposition alimentaire aux résidus de médicaments vétérinaires (novembre 2011) a proposé de nouvelles méthodes d'estimation de l'exposition alimentaire chronique et aiguë aux résidus de médicaments vétérinaires et a recommandé que les nouvelles approches soient éprouvées lors de la prochaine réunion du JECFA. L'objectif de l'étude pilote était d'explorer les nouveaux calculs d'évaluation de l'exposition alimentaire, de les comparer avec les estimations calculées selon l'approche du régime modèle, d'identifier l'impact pratique de l'utilisation de ces nouvelles méthodes et d'émettre des recommandations sur l'évaluation de l'exposition alimentaire lors de futures réunions. Lors de la 78^e réunion du JECFA, les expositions alimentaires à quatre résidus de médicaments vétérinaires (derquantel, émamectine benzoate, lasolacide, monepantel) ont été calculées en utilisant l'approche du régime modèle ainsi que les nouvelles méthodes d'estimation de l'exposition alimentaire chronique et aiguë. De manière générale, les deux approches ont produit des résultats très proches, mais la nouvelle approche permet d'obtenir une exposition estimée plus fiable et plus détaillée, notamment chez les enfants et les gros consommateurs. Il a été conclu que la nouvelle approche d'évaluation de l'exposition alimentaire est préférable à celle du régime modèle, car elle permet de remplacer un panier alimentaire par des quantités de consommation dérivées de sondages. Lors des futures réunions du JECFA, la nouvelle approche devrait continuer à être utilisée en parallèle avec l'approche du régime modèle jusqu'à l'acquisition d'une expérience suffisante dans l'interprétation des résultats. Le JECFA a également identifié plusieurs points pour examen afin d'améliorer encore les méthodes d'estimation de l'exposition alimentaire.

Extrapolation des LMR aux espèces mineures

6. La 21^e session du CCRVDF a soumis au JECFA différents commentaires et questions au sujet de l'extrapolation des LMR à d'autres espèces (mineures), qui ont été traités lors de la 78^e réunion du JECFA. En outre, des orientations ont été élaborées sur les critères/hypothèses utilisés par le JECFA pour les extrapolations inter-espèces, y compris les données minimales requises pour étayer ces extrapolations entre des espèces physiologiquement apparentées et l'extrapolation à d'autres espèces mineures. Il a été décidé que le JECFA utilisera le terme *dérivation* lorsque suffisamment de données de réduction sont disponibles sur les espèces mineures pour permettre la dérivation de LMR pour les tissus d'une espèce à partir des courbes de réduction. Le terme *extrapolation* sera employé lorsque les données de réductions disponibles

sur une espèce sont insuffisantes pour dériver des LMR pour les tissus à partir de cette espèce. Plusieurs principes ont été établis et devront être appliqués par le JECFA avant d'extrapoler des LMR à d'autres espèces. Un arbre décisionnel a également été élaboré pour illustrer le processus à suivre lors des futures réunions du JECFA.

Limites maximales de résidus pour les médicaments vétérinaires dans le miel

7. La 78^e réunion du JECFA a répondu à la question posée lors de la 21^e session du CCRVDF au sujet de l'établissement de LMR pour le miel à partir de données de contrôle émanant des autorités nationales, une approche semblable à celles utilisées par la JMPR pour fixer des LMR pour les épices. Le JECFA a également élaboré des orientations pour l'établissement de LMR dans le miel. Les données sur la réduction des résidus dans le miel seront étudiées sur la base d'essais sur le terrain ou d'autres sources fondées sur un modèle statistique, telles que des programmes nationaux de contrôle fondés sur un modèle statistique. Trois situations potentielles sont envisagées et ont été abordées par le JECFA : (i) l'établissement d'une LMR dans le miel pour les substances dont la DJA a généralement été fixée par le JECFA ou la JMPR, et/ou d'une LMR du Codex pour des animaux destinés à la consommation ou des denrées alimentaires ; (ii) l'établissement d'une LMR dans le miel pour les substances pour lesquelles aucune DJA n'a été fixée par le JECFA ou la JMPR ; et (iii) l'établissement d'une LMR dans le miel pour les substances dont l'utilisation n'est pas autorisée chez les animaux destinés à la consommation. Un arbre décisionnel a été élaboré pour fixer à l'avenir les LMR des résidus de médicaments vétérinaires pour le miel.

Champ d'application des LMR fixées par le JECFA concernant le poisson et les espèces de poissons

8. Le JECFA a indiqué que certaines recommandations de LMR émises auparavant concernaient des espèces de poisson spécifiques, comme le saumon ou la truite, tandis que d'autres ont été suggérées pour le « poisson » au sens large, ce qui, selon l'interprétation, pourrait comprendre les coquillages. Afin de préciser les espèces concernées par les recommandations de LMR, le JECFA a préconisé, conformément à la terminologie employée dans le rapport de la réunion mixte d'experts FAO/OMS chargée des méthodologies d'évaluation de l'exposition alimentaire aux résidus de médicaments vétérinaires, que le terme « poisson » soit utilisé lorsqu'une recommandation de LMR s'applique à plusieurs espèces de poissons à nageoires. Pour les autres « produits de la mer » comme les fruits de mer, le terme « mollusque » doit être employé pour désigner les espèces telles que les praires, les huîtres et les coquilles Saint-Jacques, et le terme « crustacé » doit être utilisé lorsque les LMR sont recommandées pour des espèces telles que les crevettes et les écrevisses. Lorsque la recommandation de LMR concerne une espèce spécifique de poisson ou de fruits de mer, ceci sera indiqué dans la recommandation de LMR. Le JECFA a estimé, à ce sujet, qu'il serait opportun d'identifier quelques espèces de poisson représentatives, telles que le saumon, et de fruits de mer, telles que les crevettes (crustacé), comme « espèces majeures » de poissons et de fruits de mer. Il a été recommandé de poursuivre les discussions sur cette question lors des futures réunions du JECFA.

Demandes d'avis scientifique

9. La FAO et l'OMS continuent de hiérarchiser ensemble les demandes d'avis scientifique sur la base des critères proposés par le Codex ainsi que les demandes d'avis émanant des États membres et la disponibilité des ressources. Une liste des demandes d'avis scientifique du JECFA en attente sera postée sur les sites respectifs de la FAO et de l'OMS.

10. Lors de la programmation des réunions du JECFA et de l'élaboration de l'ordre du jour, les représentants du Secrétariat mixte doivent tenir compte des priorités demandées par le CCFA, le CCCF et le CCRVDF. En raison du nombre croissant de demandes d'avis scientifique du JECFA, toutes les demandes ne pourront pas être abordées au cours de la prochaine réunion. Pour prioriser les travaux, le Secrétariat du JECFA tient compte des critères existants, des travaux en cours du Codex et des ressources disponibles.

11. Afin de faciliter la mise à disposition de ressources extrabudgétaires pour des activités d'avis scientifique, la FAO et l'OMS ont mis sur pied la *Global Initiative for Food-Related Scientific Advice* (GIFSA). Pour de plus amples informations, contactez le Dr Vittorio FATTORI, Unité de la sécurité sanitaire et de la qualité des aliments de la FAO (jecfa@fao.org) et le Dr Angelika TRITSCHER, Département Sécurité sanitaire des aliments et zoonoses, OMS (jecfa@who.int).

Outil de données sur la consommation alimentaire individuelle mondiale (FAO/OMS Global Individual Food consumption data Tool – GIFT)

12. Des données sur la consommation alimentaire individuelle qui tiennent compte du sexe et de l'âge sont nécessaires pour l'élaboration de normes. De telles données existent mais sont largement sous-utilisées, principalement parce qu'elles ne sont pas facilement accessibles ni suffisamment normalisées. La FAO et l'OMS ont mis sur pied une équipe interdisciplinaire pour la création d'un outil pilote de données sur la

consommation alimentaire individuelle mondiale (FAO/OMS Global Individual Food consumption data Tool – GIFT). Il sera développé sur la base des besoins des parties prenantes dans le domaine de la nutrition et de la sécurité alimentaire. L'objectif ultime est de collecter, harmoniser et diffuser, par le biais d'une plate-forme web hébergée par la FAO, les données sur la consommation alimentaire individuelle disponibles dans le monde entier au niveau national et infranational. Cette plate-forme, destinée aussi bien aux experts qu'à un public plus large, devrait faciliter l'accès aux microdonnées et calculer des indicateurs basés sur l'alimentation qui permettent la comparaison des données entre différents groupes de populations et zones géographiques. Du point de vue de la sécurité sanitaire des aliments, ces données serviront à l'évaluation des risques en offrant des estimations plus précises et plus fiables des risques pour la sécurité sanitaire des aliments.

Collecte et compilation des données sur la consommation alimentaire individuelle dans les pays de l'ASEAN par l'intermédiaire du Fonds fiduciaire du Codex et de l'UE

13. En Asie, les données sur la consommation individuelle ont été mises à disposition sous un format harmonisé dans la base de données de l'OMS/FAO sur la consommation chronique alimentaire individuelle – Résumé statistique (CIFOCoSS) pour l'Australie/Nouvelle-Zélande, la Chine, le Japon, la République de Corée et la Thaïlande. À l'inverse, dans les 10 pays appartenant à l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ASEAN), les données sont rares et hétérogènes. La FAO et l'OMS ont décidé de soutenir les pays de l'ASEAN dans la mise en œuvre d'une approche basée sur le risque pour la sécurité alimentaire et la nutrition, et pour améliorer la participation effective aux discussions du Codex. Le Fonds fiduciaire du Codex sera utilisé pour mener des enquêtes sur la consommation alimentaire individuelle avec l'assistance technique de la FAO et de l'OMS et d'autres pays de l'ASEAN qui ont lancé une activité similaire (jumelage). En outre, les données existantes dans d'autres pays de l'ASEAN seront harmonisées et ajoutées à l'outil de données sur la consommation alimentaire individuelle mondiale de la FAO/OMS.

Activités de la FAO/OMS concernant la résistance aux antimicrobiens

14. La 67^e session de l'Assemblée mondiale de la Santé (AMS) a adopté une résolution sur la résistance aux antimicrobiens (EB134.R13). Cette résolution a appelé à l'élaboration et la mise en œuvre d'un projet de plan d'action global pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, incluant la résistance aux antibiotiques, et renforcer la collaboration tripartite FAO/OIE/OMS à titre de mécanisme favorisant la mise en œuvre du plan d'action et la collaboration entre secteurs, y compris avec l'aide du Codex Alimentarius. Le plan d'action global sera présenté au Conseil exécutif de l'OMS en janvier 2015 et soumis à l'approbation de la 68^e session de l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2015. Plus de plus amples informations, veuillez vous rendre à l'adresse suivante : http://www.who.int/drugresistance/amr_global_action_plan/en/.

15. Le Groupe consultatif de l'OMS sur la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens (AGISAR) a continué de soutenir l'OMS dans ses efforts destinés à endiguer la résistance aux antimicrobiens dans la chaîne alimentaire. Depuis deux ans, les activités suivantes ont été entreprises : (i) Élaboration de modules de formation pour les États membres et soutien à la mise en œuvre de programmes nationaux de surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens au Brésil, au Mexique et au Chili ; (ii) Mise à jour de la liste de l'OMS d'antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine ; (iii) Mise en œuvre d'activités tripartites FAO/OIE/OMS sur la résistance aux antimicrobiens ; et (iv) Conduite de projets à l'échelle nationale pour effectuer une surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation des antimicrobiens dans les nouveaux sites pilotes (Bangladesh, Ghana, Liban, Pérou et Ouganda). De plus amples informations sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en/

16. Reconnaissant le rôle de la FAO pour aborder la question de la résistance aux antimicrobiens, le Comité de l'agriculture de la FAO, qui s'est réuni en octobre 2014, a recommandé que les travaux menés sur la résistance aux antimicrobiens soient intégrés aux programmes de travail de la FAO sur la sécurité sanitaire des aliments et les systèmes de production durable. Cette question sera examinée par l'organe directeur de la FAO en 2015.

Manuel de formation sur la communication des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments

17. La FAO et l'OMS ont mis au point un manuel sur la communication des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments. Celui-ci offre des orientations sur les bonnes pratiques et les principes de communication des risques et comprend du matériel de formation pratique (études de cas) permettant aux agences nationales partageant la responsabilité de la sécurité sanitaire des aliments de développer des capacités de communication efficaces. Ce manuel a été pré-testé lors d'un atelier de formation régional à Budapest en juin 2014 et sera bientôt disponible en ligne.

Réponse aux demandes spécifiques émanant de la 21^e session du CCRVDF concernant la chlorpromazine, le diméridazole, l'ipronidazole, le métronidazole et le ronidazole

18. Le Secrétariat du JECFA était convenu de fournir un avis sur ces composés quant à la disponibilité de données toxicologiques et les implications possibles sur des évaluations antérieures du JECFA.

Chlorpromazine

19. Une étude documentaire ciblée a été entreprise afin de vérifier la disponibilité, depuis la dernière évaluation du JECFA en 1990, de nouvelles données qui justifieraient la mise à jour de cette évaluation. Malgré la publication d'un grand nombre de nouvelles études sur la chlorpromazine, les nouvelles données de toxicité liées à son administration aux animaux destinés à la consommation restent très limitées.

20. Les données supplémentaires collectées ne permettent pas de combler les écarts critiques de données sur le métabolisme et la toxicité de la chlorpromazine préalablement identifiés par le JECFA. Le profil génotoxique est mieux défini et montre qu'il s'agit d'une substance photomutagène. Des données supplémentaires tenant compte des seuils de reproduction et de développement confirment le risque d'embryotoxicité mais ne fournissent pas de dose sans effet claire.

21. Aucune donnée supplémentaire sur le métabolisme et les résidus n'ayant été identifiée, les données sur le devenir et l'éventuelle persistance (accumulation) de résidus de chlorpromazine dans les aliments d'origine animale restent insuffisantes et ne permettent pas d'établir de limites maximales de résidus.

22. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer l'innocuité des résidus de chlorpromazine pour le consommateur humain. Étant donné le profil toxicologique du composé, la suggestion émise lors de la 38^e réunion du JECFA, recommandant que ce médicament ne soit pas administré aux animaux destinés à la consommation, ne sera probablement pas modifiée.

Nitroimidazoles

23. Le diméridazole, l'ipronidazole, le métronidazole et le ronidazole, quatre médicaments antiprotozoaires, figuraient à l'ordre du jour de la 34^e réunion du JECFA (1989). Le Comité avait tout d'abord envisagé de les évaluer en tant que groupe. Cela n'a cependant pas été possible en raison de la trop grande hétérogénéité qualitative et quantitative des données disponibles. Le Comité n'a pas été en mesure de fixer de LMR et n'a pu établir une DJA temporaire que pour le ronidazole. En l'absence de nouvelles données disponibles pour la 42^e réunion (1994), la DJA temporaire n'a pas été renouvelée.

24. Une étude documentaire approfondie a été entreprise afin de vérifier la disponibilité de nouvelles données publiées depuis 1989/1994 qui auraient comblé des lacunes de connaissances critiques ou pourraient modifier la base des précédentes évaluations des risques, justifiant par là même une réévaluation par le JECFA.

25. De nombreuses publications ont été identifiées, toutefois, certaines étant assez anciennes et ne contenant souvent que peu d'informations, leur pertinence pour l'évaluation des risques est limitée. Le métronidazole est carcinogène chez les rongeurs par un processus génotoxique et a été classé potentiellement carcinogène chez l'être humain (IARC 1987) ou identifié comme carcinogène présumé chez l'être humain (13^e rapport sur les substances carcinogènes, 2014).

26. Depuis la 34^e réunion du JECFA (1989), de plus amples informations sur les processus toxicologiques sont disponibles. De manière générale, il est peu probable que les données disponibles permettent de combler les lacunes spécifiques identifiées par le JECFA. D'importantes similitudes au sein du groupe de 5 nitroimidazoles quant aux propriétés toxicologiques liées à leur structures, y compris aux mécanismes sous-jacents, semblent évidentes.

27. Les nitroimidazoles (exemples majeurs : métronidazole, tinidazole, ornidazole) sont considérés par l'OMS comme des antimicrobiens importants pour la médecine humaine. Dans certaines zones géographiques, cette catégorie ne comprend parfois que peu de traitements thérapeutiques des infections anaérobies dont la *C. difficile*.

Prochaine réunion du JECFA sur les résidus de médicaments vétérinaires

28. La 81^e réunion du JECFA, qui sera consacrée à l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, aura lieu du 17 au 26 novembre 2015. Un appel de données pour l'évaluation de l'éthoxyquine et du sisapronil et pour compléter l'évaluation du chlorhydrate de zilpatérol a été publié⁴, avec pour date limite de soumission le **15 mars 2015**.

29. Si, lors de la 22^e session du CCRVDF, la disponibilité de données concernant d'autres composés était confirmée, des médicaments vétérinaires supplémentaires pourraient être examinés au cours de la 81^e réunion du JECFA. Les données relatives aux composés supplémentaires à confirmer pour la 22^e session du CCRVDF devront être soumises aux Secrétariats de la FAO et de l'OMS du JECFA au plus tard le **15 mai 2015**.

⁴ http://www.who.int/entity/foodsafety/jecfa_81_call_for_data_final.pdf?ua=1
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/JECFA_81_Call_for_data_FINAL.pdf