



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-troisième session

Houston, Texas, États-Unis d'Amérique, 17 – 21 octobre 2016

QUESTIONS D'INTÉRÊT ÉMANANT DE LA FAO/OMS ET DE LA 81^E RÉUNION DU
COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS SUR LES ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA)

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

1. Depuis la dernière session du CCRVDF, deux réunions (les 80^e et 81^e réunions) du JECFA ont eu lieu. Lesdites réunions ont porté, l'une sur les additifs alimentaires et les contaminants (80^e réunion du JECFA), et l'autre sur les résidus de médicaments vétérinaires (81^e réunion du JECFA). Les rapports de ces réunions sont disponibles sur les sites Internet de la FAO et de l'OMS :

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

2. La 81^e réunion du JECFA a eu lieu à Rome, en Italie, du 17 au 26 novembre 2015 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 997)¹. Les monographies de toxicologie contenant des résumés des données examinées par la 81^e réunion du JECFA ont été publiées dans la *Série Additifs alimentaires de l'OMS numéro 72*² ; les monographies contenant des résumés des données concernant les résidus qui ont été examinées par la 81^e réunion du JECFA ont été publiées dans les *Monographies FAO JECFA numéro 18*³.

3. La 81^e réunion du JECFA a émis des recommandations sur les limites maximales de résidus (LMR) pour les médicaments vétérinaires suivants : l'ivermectine, le téflubenzuron et le chlorhydrate de zilpatérol (Cf. le document [CX/RVDF 16/23/6](http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-publications/fr/)).

4. Elle a également évalué trois autres médicaments vétérinaires, comme suit :

Diflubenzuron : en l'absence d'informations adéquates sur l'exposition au 4-chloroaniline (PCA), métabolite génotoxique et carcinogène et/ou produit de la dégradation du diflubenzuron, le Comité n'est pas parvenu à établir une DJA pour le diflubenzuron parce qu'il n'a pas été possible de s'assurer qu'il y aurait une marge de sécurité adéquate pour son emploi en tant que médicament vétérinaire. Le Comité a par ailleurs noté qu'il n'était pas possible de calculer une marge d'exposition pour le PCA en l'absence d'informations adéquates sur celle-ci.

Par conséquent, le Comité n'a pas été en mesure de recommander des LMR pour le diflubenzuron. Le Comité a indiqué quelles informations supplémentaires lui seraient utiles pour procéder à l'évaluation du composé :

- Une étude comparée du métabolisme du diflubenzuron chez l'homme et chez le rat (par exemple dans les hépatocytes) ;
- Des informations sur l'exposition au PCA associée à la consommation de poisson traité ;
- Des informations sur les quantités de PCA (le cas échéant) en tant qu'impureté dans la formulation du produit ;
- Des informations sur la quantité de PCA générée lors de la transformation des aliments ;

¹ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204670/1/9789240695504_eng.pdf?ua=1

² http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205797/1/9789241660723_eng.pdf

³ <http://www.fao.org/documents/card/en/c/1cc884f7-c40c-4a9d-a8ec-48533c709656/>

- Une méthode appropriée permettant d'assurer le contrôle des résidus de diflubenzuron dans le muscle et le filet des poissons (muscle et peau en proportions naturelles).

Enfin, le Comité recommande que le JMPR prévoie de réévaluer le diflubenzuron lors de l'une de ses réunions futures. Il recommande également que le Système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES), ainsi que le Groupe de travail aspects chimiques de l'OMS chargé des *Directives de qualité pour l'eau de boisson*, revoient leur position en ce qui concerne l'utilisation du diflubenzuron en tant qu'agent de contrôle des vecteurs dans l'eau de boisson.

Lasalocid sodium : après examen des questions soulevées par les deux formulaires de présentation de réserves lors de la vingt-deuxième session du CCRVDF, la DJA et les LMR recommandées par la soixante-dix-huitième réunion du JECFA (OMS Série de rapports techniques N° 988, 2014) n'ont pas été modifiées. Les réponses détaillées apportées par le Comité aux formulaires de présentation de réserves peuvent être consultées dans les Séries de rapports techniques de l'OMS (TRS 997)⁴ ainsi que dans les *Monographies FAO JECFA N° 18*⁵.

Sisapronil : le Comité a conclu qu'il n'était pas possible d'établir de DJA, en l'absence de valeur de référence pour déterminer un facteur d'incertitude compensant de manière appropriée l'absence d'étude de toxicité à long terme. Par conséquent, le Comité n'a pas été en mesure de recommander de LMR. Le Comité a indiqué quelles informations supplémentaires lui seraient utiles pour procéder à l'évaluation du composé :

- Des données sur la toxicité à long terme pouvant s'appliquer à l'homme (par exemple, une étude d'une année sur des chiens) ;
- Des études pharmacocinétiques comparées et une explication des différences intra-espèces dans les profils pharmacocinétiques.

Considérations générales de la 81^e réunion du JECFA

Évaluation de l'exposition alimentaire chronique

5. Lors de sa précédente réunion, le Comité était convenu de développer une approche permettant d'évaluer plus précisément l'exposition alimentaire chronique aux résidus de médicaments vétérinaires (à savoir l'approche fondée sur l'exposition chronique par voie alimentaire, ou GECDE). La 81^e réunion du JECFA a décidé de continuer à utiliser cette approche en parallèle avec l'approche fondée sur la DJE, afin d'acquérir assez d'expérience pour améliorer la méthodologie. De plus, l'attention de la 81^e réunion du Comité a été retenue par deux autres questions importantes concernant les méthodologies utilisées par le JECFA et la Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR) pour effectuer une estimation de l'exposition alimentaire chronique, qui nécessitent une analyse générale :

- Une approche relative à l'évaluation de l'exposition alimentaire des composés à usages multiples (comme médicaments vétérinaires et comme pesticides) ;
- Une évaluation de l'exposition alimentaire inférieure à la durée de vie.

6. Les Secrétariats conjoints FAO/OMS du JECFA et du JMPR ont établi un Groupe de travail d'experts chargé d'examiner ces questions. Un appel à manifestation d'intérêt adressé aux organisations nationales désireuses de participer a également été lancé⁶.

LMR pour espèces de poissons en général

7. Les deux questions ci-dessous ont été transmises à la 81^e réunion du JECFA par la vingt-deuxième session du CCRVDF :

- a) Évaluer si, en tenant compte des données disponibles pour une ou plusieurs espèces de poissons, il est possible d'établir une LMR pour les poissons à nageoires, les crustacés ou les mollusques en général, ou pour plusieurs groupes similaires.
- b) Pour l'éthérimectine benzoate, évaluer si des difficultés ont été identifiées en matière de toxicologie, de modélisation de l'exposition alimentaire, ou de méthodologie analytique qui empêcheraient l'extrapolation des LMR proposées à des LMR générales pour les poissons à nageoires ou pour un sous-groupe plus pertinent.

⁴ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204670/1/9789240695504_eng.pdf?ua=1

⁵ <http://www.fao.org/documents/card/en/c/1cc884f7-c40c-4a9d-a8ec-48533c709656/>

⁶ <http://www.who.int/entity/foodsafety/RequestForExpressionOfInterest.pdf>

8. En réponse à la première question, le Comité a conclu que, pour se prononcer sur le thème de l'extrapolation de LMR pour différentes espèces de poissons, le JECFA aura besoin (outre les informations indiquées lors de sa 78^e réunion) d'informations supplémentaires concernant le regroupement adéquat d'espèces de poissons, ce qui permettra d'identifier les espèces représentatives à partir desquelles des LMR peuvent être extrapolées à d'autres espèces similaires. La 81^e réunion du Comité a noté que plusieurs principes permettant le regroupement d'espèces de poissons peuvent être appliqués : des critères tels que l'environnement aquaculturel (salinité, température), une phylogénétique ou une physiologie communes (teneur en lipides), ou encore des comportements communs (poissons démersaux ou non, régime alimentaire). La 81^e réunion du Comité a noté, en outre, qu'il serait essentiel de délimiter clairement les différents groupes, et de définir les critères d'inclusion et d'exclusion de chacun. Le JECFA a connaissance des travaux menés sur ce thème par la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicaux vétérinaires (VICH), et procédera à l'examen de l'applicabilité des orientations découlant de ces activités.

9. En ce qui concerne la deuxième question, le JECFA a conclu que, pour analyser la requête d'extrapolation des LMR recommandées pour le saumon et la truite à d'autres espèces de poissons, la 81^e réunion du JECFA nécessitera des informations sur les utilisations autorisées, des données concernant la pharmacocinétique et l'élimination de l'éthéroxime pour les espèces non salmonidées, et des informations montrant que la méthode, validée pour l'analyse des tissus de saumon et de truite à haute teneur en lipides, est applicable à d'autres espèces non salmonidées, de préférence à des espèces à faible teneur en lipides.

10. Les réponses complètes apportées par le JECFA ont été publiées dans la Série des rapports techniques de l'OMS (TRS 997)⁷.

11. Le CCRVDF **est invité à examiner** le besoin d'orientations évoqué par le JECFA en matière de regroupement adéquat d'espèces de poissons permettant l'identification d'espèces représentatives à partir desquelles des LMR pourraient être extrapolées à d'autres espèces.

Dose de référence aiguë (DRfA) pour les médicaments vétérinaires

12. La sécurité sanitaire des résidus de médicaments dans les aliments destinés à la consommation humaine est généralement évaluée sur la base de résultats d'études effectuées sur des animaux en laboratoire. Lorsqu'elles sont disponibles, les données concernant l'homme et résultant d'études *in vitro* et *in silico* sont également prises en compte dans l'évaluation de la sécurité sanitaire. L'approche fondée sur la DJA fournit des valeurs maximales recommandées aux fins de la protection de la santé pour l'exposition chronique ou à long terme aux résidus dans les aliments, qui sont généralement fixées à partir d'un point de départ (par exemple, la dose sans effet indésirable observé ou DSEIO) ayant été dégagé à la suite d'une ou de plusieurs études comportant l'exposition répétée d'animaux de laboratoire. Certains résidus de médicaments vétérinaires peuvent, en certains cas, provoquer des effets nocifs aigus chez l'homme après une seule ingestion. Faisant suite aux recommandations émises par la 75^e réunion du JECFA, un groupe de travail chargé d'élaborer des orientations portant sur la fixation d'une DRfA pour les médicaments vétérinaires a été établi. Ces orientations ont été publiées sur le site Internet de l'OMS pour recueil d'observations avant leur mise en vigueur par le JECFA.

Transformation des aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires

13. En examinant le diflubenzuron, le Comité s'est interrogé sur les effets du 4-chloroaniline (PCA), métabolite qui comporte d'importants risques d'ordre toxicologique, produit de la dégradation thermique du diflubenzuron. Ladite réaction pouvant se vérifier à des températures qu'il est possible d'atteindre lors de la préparation domestique (>100 °C), la dégradation du diflubenzuron en PCA doit être prise en considération au moment d'évaluer les risques liés aux résidus de diflubenzuron. Lors de l'évaluation des résidus de pesticides menée par le JMPR, il est systématiquement tenu compte des effets liés à la transformation, et notamment à la préparation domestique, sur la nature des résidus ingérés par les consommateurs. Ainsi, le Comité s'est posé la question de savoir s'il serait opportun de procéder à ces mêmes considérations lors de ses propres évaluations de médicaments vétérinaires.

⁷ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204670/1/9789240695504_eng.pdf?ua=1

14. Le Comité a noté que, bien que pour grand nombre de pesticides les niveaux de résidus puissent être réduits ou éliminés avant la cuisson (par exemple, les résidus présents dans la peau peuvent être facilement enlevés par épluchage), ceci ne serait que rarement, voire jamais, le cas pour les résidus de médicaments vétérinaires. De plus, les conditions de cuisson et les températures des aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires varient de manière nettement plus significative que pour les aliments contenant des résidus de pesticides. Il en est de même des effets de ces procédés sur la biodisponibilité des résidus non extractibles. Il est en outre plus fréquent que des aliments contenant des résidus de pesticides soient consommés crus (non cuits), plutôt que des aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires. Tous ces éléments rendraient l'évaluation systématique des effets de la transformation des aliments sur les résidus de médicaments vétérinaires beaucoup plus compliquée et coûteuse que l'évaluation des résidus de pesticides. C'est pourquoi ces informations ne sont généralement pas requises de manière systématique par les instances de régulation chargées de l'évaluation des médicaments vétérinaires utilisés sur des animaux producteurs de denrées alimentaires (l'Agence européenne des médicaments ou la Food and Drug Administration des États-Unis, par exemple).

15. Le Comité a dès lors conclu qu'il ne procéderait pas à l'évaluation systématique des effets de la transformation des aliments sur les résidus de médicaments vétérinaires, et qu'il ne chercherait pas de répondre à cette question. Si, toutefois, il est démontré ou s'il y a raison de suspecter que la transformation des aliments contenant des résidus de certains médicaments vétérinaires spécifiques pourrait avoir des retombées d'ordre toxicologique, comme c'est le cas pour le diflubenzuron, les effets de la transformation devraient être considérés lors de l'évaluation dudit composé.

Coordination des programmes du JECFA et du JMPR

16. Le JMPR est chargé de l'évaluation des résidus des pesticides dans les aliments, alors que le JECFA (résidus de médicaments vétérinaires) évalue les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Bien qu'un grand nombre de principes régissant leurs évaluations soient communs aux deux groupes, et qu'un effort important d'harmonisation soit en cours, les deux groupes ont généralement tendance à opérer indépendamment l'un de l'autre. Certaines substances sont utilisées à la fois en tant que pesticides et en tant que médicament vétérinaire : c'est le cas du teflubenzuron, dont il a été question lors de la présente réunion. En raison des différences constatées dans le profil des résidus et de l'exposition lorsqu'ils sont utilisés en tant que pesticide ou en tant que médicament vétérinaire, respectivement, le JMPR et le JECFA seront appelés à évaluer ce composé d'un point de vue toxicologique et du point de vue des résidus. Généralement, ce sont deux experts différents qui se chargent de l'évaluation d'un composé pour le JECFA et pour le JMPR, et il est donc fort possible que des différences soient observées au niveau de l'interprétation des données et des conclusions. Il est également possible que la même substance soit présentée par des promoteurs différents, selon son utilisation en tant que pesticide ou en tant que médicament vétérinaire, ce qui pourrait causer certaines divergences entre les données fournies aux experts respectifs. Ceci pourrait même se produire lorsque les départements chargés des pesticides et des médicaments vétérinaires sont différents, bien que le promoteur soit le même. Si cette situation mène à des résultats ou à des recommandations discordantes (par exemple si les DJA recommandées ne correspondent pas), une certaine confusion serait à prévoir parmi les usagers qui s'appuient sur ces évaluations. La 81^e réunion du JECFA a donc recommandé que, dans le cas des évaluations devant être effectuées sur des substances pouvant faire l'objet d'un double usage par le JMPR et le JECFA, le CCPR et le CCRVDF devraient définir de concert l'ordre de priorité pour l'évaluation de ces substances par leurs experts respectifs.

Mise à jour et révision des Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux produits chimiques dans les aliments (EHC 240)

17. Le Comité a soumis à discussion la question de savoir si les données concernant la transformation devraient être requises pour tous les résidus de médicaments vétérinaires. Il a été convenu que ce choix serait malcommode et que la question devrait être abordée au cas par cas, en présence de motifs de préoccupation. Pour ce faire, il pourrait être nécessaire d'apporter certains amendements mineurs aux EHC 240.

18. La 81^e réunion du JECFA est convenue d'adopter la pratique utilisée par le JMPR, et d'analyser la possibilité d'identifier une DSEIO générale à partir d'études réalisées sur des chiens durant 90 jours et 12 mois (cf. paragraphe 16 ci-dessus). Les EHC 240 devraient être mises à jour pour refléter cette procédure, couramment utilisée à la fois par le JMPR et le JECFA (médicaments vétérinaires).

Mise à jour des bases de données du JECFA

19. Les bases de données de la FAO JECFA (sur les additifs alimentaires, sur les agents aromatisants et sur les médicaments vétérinaires) ont été créées au début des années 2000 et utilisaient un support informatisé désormais obsolète. Le Secrétariat de la FAO a donc mis en place un projet visant la modernisation de ces trois bases de données.

20. Bien que les principales caractéristiques et données de sortie n'aient pas changé sur le fonds, le projet visait le développement d'une plateforme en ligne permettant au Secrétariat de gérer, d'ajouter et de mettre à jour les fiches de données et de publier le résultat des évaluations menées par le JECFA. Les nouvelles bases de données permettent également une meilleure connectivité avec d'autres bases de données, telles que la base de données du Codex des LMR de résidus de médicaments vétérinaires, et les résumés de l'OMS des évaluations menées par le JECFA.

21. Les nouvelles bases de données sont disponibles sur le site Internet de la FAO JECFA : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/>

Orientations pour l'évaluation par le JECFA des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

22. Le Secrétariat de la FAO/OMS JECFA a examiné les orientations du JECFA à l'intention des auteurs de monographies et les experts chargés de l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires. Ces orientations s'adressent, en premier lieu, aux experts du JECFA qui élaborent des monographies portant sur les résidus ou autres aspects toxicologiques. Elles pourraient cependant être d'utilité aux fabricants qui soumettent des dossiers au JECFA, ainsi qu'à d'autres acteurs souhaitant comprendre le processus suivi lors de l'évaluation par le JECFA de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.

23. Les orientations révisées FAO JECFA se composent de trois modules, disponibles sur le site Internet de la FAO⁸.

Bases de données sur la consommation alimentaire mondiale, et activités en cours visant à aider les pays à produire et utiliser des données à des fins d'analyse des risques

24. Des informations fiables sur la consommation alimentaire, recueillies individuellement, sont nécessaires pour procéder à une estimation de l'exposition aux agents chimiques et biologiques par les aliments dans l'ensemble de la population ainsi que dans des groupes vulnérables. Pour résoudre le problème de l'accès limité aux informations, la FAO et l'OMS ont mis au point, depuis 2014, les deux outils ci-après permettant de développer des bases de données sur la consommation alimentaire mondiale.

- L'outil dénommé CIFOCOss (FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption Data summary statistics, Statistiques résumées de la FAO/OMS sur la consommation alimentaire individuelle chronique) a été enrichi de données d'autres pays. Des synthèses des statistiques disponibles peuvent être consultés ici : <http://www.who.int/foodsafety/databases/en/>
- L'Outil général FAO/OMS de collecte de données sur la consommation alimentaire individuelle (GIFT) est une base de données détaillée qui rassemble des données sur les micronutriments pour la production d'indicateurs dans le domaine de la nutrition, l'exposition alimentaire et l'impact sur l'environnement. La version pilote est actuellement en cours de mise au point sur la base de quatre jeux de données. Le système de classement des aliments utilisé a été développé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), et appliqué mondialement. Pour de plus amples informations, veuillez consulter <http://www.fao.org/food/nutrition-assessment/foodconsumptiondatabase/en/>

25. À partir du mois de mai 2016, une étude sur deux ans visant à améliorer les données concernant la consommation alimentaire dans les pays membres de l'ASEAN sera menée afin de renforcer les capacités des pays et alimenter les bases de données. Ce projet est financé par l'Union européenne par le biais du Fonds fiduciaire du Codex, et bénéficie du soutien technique de la FAO et de l'OMS. Il vise à : (i) lancer une étude portant sur la consommation alimentaire individuelle dans la République démocratique populaire lao, et (ii) à harmoniser les données existantes en matière de consommation alimentaire individuelle dans les autres pays membres de l'ASEAN, en suivant un format cohérent. Ladite harmonisation consistera à :

- Former les équipes nationales pour qu'elles soient en mesure de procéder à un classement préliminaire des aliments selon le système mondial de classement (FoodEx2) développé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ;

⁸ Module I : <http://www.fao.org/3/a-bl002e.pdf>

Module II : <http://www.fao.org/3/a-bl003e.pdf>

Module III : <http://www.fao.org/3/a-bl004e.pdf>

- Préparer les données selon un format déterminé (types de variables, codification normalisée, etc.).
- À terme, être en mesure de mieux évaluer l'apport de nutriments et l'exposition aux agents chimiques et biologiques par les aliments (tout en soutenant les efforts de normalisation du Codex sur le plan national et international).

Activités de la FAO/OMS concernant la résistance aux antimicrobiens (RAM)

FAO

26. Dans le but de soutenir la mise en œuvre de la Résolution de la FAO sur la RAM, et de contribuer au Plan d'action mondial contre la RAM, la FAO a élaboré un plan d'action qui définit son rôle et l'approche adoptée pour soutenir les secteurs alimentaire et agricole en matière de RAM. Ce plan repose sur quatre piliers : (i) la prise de conscience ; (ii) des données probantes ; (iii) la gouvernance ; et (iv) les pratiques. Il s'articule autour d'une approche transversale qui permette la parfaite implication des autorités responsables des secteurs alimentaire et agricole, ainsi que des organisations chargées de la normalisation. Ce plan insiste tout particulièrement sur une démarche intégrée et multidisciplinaire tout au long de la chaîne alimentaire. Les informations concernant la résistance aux antimicrobiens, l'utilisation des antimicrobiens et les retombées de la RAM sur les secteurs alimentaire et agricole, surtout dans les pays à revenu faible et moyen, sont limitées. Dans ce contexte, la FAO soutient actuellement plusieurs pays en Afrique et en Asie, qui ont inclus les secteurs alimentaire et agricole dans leurs plans d'action nationaux contre la RAM, en veillant à ce que ces secteurs soient suffisamment représentés lors de l'élaboration et de la mise en œuvre desdits plans. De plus amples informations sur les travaux de la FAO en matière de RAM sont disponibles ici : <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/fr/>. En outre, certains des thèmes en rapport avec la RAM et particulièrement essentiels pour la sécurité sanitaire des aliments sont mis en évidence dans le document soumis à discussion par la dernière session de la CCA ([CX/CAC 16/39/12](#)).

OMS

27. Depuis l'adoption du Plan d'action mondial pour combattre contre la résistance aux antimicrobiens (GAP) de l'OMS, le Groupe consultatif sur la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens (AGISAR) joue un rôle essentiel pour la mise en œuvre du GAP ; en 2015, il a élaboré un cadre stratégique sur cinq ans de soutien à la mise en œuvre du GAP. Cinq groupes de travail thématiques ont été créés afin de rendre ce cadre fonctionnel, dans le but de réduire au minimum les effets sur la santé publique de la RAM, liés à l'utilisation d'antimicrobiens dans la chaîne alimentaire. Des travaux visant la mise à jour de la Liste OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la santé humaine sont en cours. Cette liste avait été dressée en tant qu'outil de soutien lors de la définition de stratégies de gestion des risques relatives à l'utilisation d'antimicrobiens dans les animaux producteurs d'aliments, afin de préserver l'efficacité des médicaments antibiotiques d'importance critique pour la santé humaine.