

# COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



Organisation des Nations Unies  
pour l'alimentation  
et l'agriculture



Organisation  
mondiale de la Santé

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie - Tél: (+39) 06 57051 - Courrier électronique: [codex@fao.org](mailto:codex@fao.org) - [www.codexalimentarius.org](http://www.codexalimentarius.org)

Point 6 de l'ordre du jour

CX/EURO 16/30/7(REV)

Septembre 2016

## PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

### COMITÉ FAO/OMS DE COORDINATION POUR L'EUROPE

#### Trentième session

Astana (Kazakhstan), 3-7 octobre 2016

### TRAVAUX DU CODEX PERTINENTS POUR LA RÉGION

(Document élaboré par le Coordonnateur)

### Examen du chlorhydrate de zilpatérol au sein du Codex

#### Introduction

- La question des activateurs de croissance (et autres stimulateurs de production) a fait l'objet de vives controverses au sein du Codex au cours de ces dernières années. En particulier, les pays de la région Europe ont exprimé de sérieuses réserves quant à l'adoption de normes sur les activateurs de croissance (et autres stimulateurs de production) au sein du Codex. Il en a été ainsi, ces dernières années, pour la ractopamine et, plus récemment, pour la somatotropine bovine recombinée (rBST).
- L'examen du chlorhydrate de zilpatérol (ZH), à l'étape 3, est inscrit au point 6.2 de l'ordre du jour de la vingt-troisième session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF). S'agissant d'un activateur de croissance, comme la ractopamine, cette substance a déjà constitué un sujet de débat controversé au sein du CCRVDF (voir historique).
- Dans la mesure où l'examen de ces questions a parfois eu des conséquences préjudiciables pour le processus du Codex en général, il est important de maintenir une attitude très critique face aux contributions fournies aux débats de cette nature. Les stratégies doivent être réexaminées en tenant compte des enseignements du passé.
- Par ailleurs, Il est essentiel d'apporter le plus grand soin à la définition de nouvelles positions, qui doivent pouvoir être expliquées à un public élargi, au sein du Codex.
- Un échange de vues sur le chlorhydrate de zilpatérol dans le cadre du Comité de coordination du Codex pour l'Europe peut donc offrir l'occasion de se pencher à nouveau sur la question des activateurs de croissance, de définir avec attention les positions du Codex à cet sujet et d'élaborer des stratégies.

#### GÉNÉRALITÉS

##### Descriptif du chlorhydrate de zilpatérol

- Le chlorhydrate de zilpatérol est un agoniste des récepteurs bêta adrénergiques, utilisé comme activateur de croissance chez les bovins. Il est commercialisé par la société Merck Animal Health sous la marque Zilmax®. Il s'agit d'un supplément alimentaire permettant d'améliorer la capacité naturelle des bovins à convertir la nourriture en masse musculaire plus maigre. Ce médicament est administré aux bovins par voie orale pendant un court laps de temps – dans les 20 derniers jours d'engraissement – lorsque ceux-ci métabolisent plus difficilement la nourriture et tendent généralement à accumuler un excès de gras. L'administration du produit doit être suspendue trois jours avant l'abattage. Les bovins traités peuvent être abattus dans un délai de sept jours suivant les trois jours de suspension, tout en maintenant les résultats obtenus. Le produit ne doit pas être administré aux animaux destinés à la reproduction, ni aux veaux de boucherie, ni aux chevaux ou autres équidés ([www.merck.com](http://www.merck.com)).

##### Historique des débats au sein du CCRVDF et du JECFA

- Lors de la vingtième session du CCRVDF, les États-Unis d'Amérique ont demandé que le chlorhydrate de zilpatérol soit inscrit à la liste des médicaments à faire évaluer en priorité par le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA), qui est le comité d'évaluation des risques du Codex (CX/RVDF 12/20/11 Add.1).

- Le CCRVDF, à sa vingtième session, n'a pas pu parvenir à un accord quant à l'ajout de ce composé à la liste des produits à faire évaluer en priorité. Il a donc sollicité l'avis de la Commission et a demandé que celle-ci donne des indications sur les mesures à prendre en vue d'une décision concernant l'ajout ou non d'un médicament vétérinaire à la liste de priorités (REP12/RVDF, par. 110 à 114 et 118).
- Le CCRVDF, à sa vingtième session, a transmis à la Commission une liste de substances à faire évaluer en priorité, figurant dans la Partie A de l'Annexe IX du rapport du Comité, afin que celle-ci approuve les nouvelles évaluations proposées. Le chlorhydrate de zilpatérol est indiqué dans la Partie B de cette même annexe, dans l'attente du résultat des débats sur la question au sein de la Commission.
- À sa trente-cinquième session, la Commission a conclu que le chlorhydrate de zilpatérol devait être inscrit sur la liste des médicaments vétérinaires à faire évaluer en priorité par le JECFA, que le CCRVDF n'avait pas besoin d'indications supplémentaires, que les décisions en matière de gestion des risques devaient tenir compte de l'évaluation des risques et que la Commission approuvait la liste des priorités avec l'ajout du chlorhydrate de zilpatérol. En conséquence, le CCRVDF démarrerait ses travaux en tenant compte des recommandations issues de l'évaluation du JECFA. Les délégations de la Chine, de la Croatie, de l'Égypte, de la Norvège, de la Suisse et de l'Union européenne ont exprimé des réserves quant à cette décision (REP12/CAC, par. 177-178).
- Le JECFA a évalué le chlorhydrate de zilpatérol à sa soixante-dix-huitième réunion. Le Comité mixte a estimé que les tremblements observés chez l'homme, qui sont compatibles avec l'activité agoniste  $\beta$ 2-adrénergique de ce produit, constituaient le principal effet indésirable et un aspect sensible dont il fallait tenir compte pour fixer une dose journalière admissible (DJA). Le Comité a établi une DJA toxicologique de 0-0,04  $\mu$ g/kg pc, mais les données dont on disposait n'étaient pas suffisantes pour recommander des limites maximales de résidus (LMR). Des informations complémentaires concernant les données requises ont été fournies au promoteur; le Secrétariat du JECFA a reçu des données supplémentaires qui ont été examinées par le Comité mixte à sa quatre-vingt-unième réunion (novembre 2015) afin de compléter l'évaluation (soixante-dix-huitième rapport du JECFA; REP15/RVDF, par. 41).
- À sa quatre-vingt-unième réunion, le JECFA a confirmé la DJA de 0-0,04  $\mu$ g/kg pc et a fixé une dose aiguë de référence de 0,04  $\mu$ g/kg pc compte tenu des effets pharmacologiques aigus observés lors d'une étude à dose unique chez l'homme.
- Lors de cette même réunion, le Comité mixte a recommandé les projets de LMR suivants pour le chlorhydrate de zilpatérol (base libre).

Espèce	Rognons ( $\mu$ g/kg)	Foie ( $\mu$ g/kg)	Muscle ( $\mu$ g/kg)
Bovins	3,3 $\mu$ g/kg	3,5 $\mu$ g/kg	0,5 $\mu$ g/kg

Les données concernant les résidus de chlorhydrate de zilpatérol n'étaient pas suffisantes pour pouvoir évaluer correctement l'exposition aux résidus dans les poumons et autres abats comestibles de bovins, en sus du foie et des rognons.

- L'examen des projets de LMR, à l'étape 3, est maintenant inscrit au point 6.2 de l'ordre du jour de la vingt-troisième session du CCRVDF.

### Situation au sein de l'Union européenne

- La directive 96/22/CE du Conseil<sup>1</sup> interdit l'utilisation de substances agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques dans l'UE, à l'exception de celles qui sont utilisées à des fins thérapeutiques, c'est-à-dire, dans le cas de substances  $\beta$ -agonistes, en vue de l'induction de la tocolyse chez les vaches parturientes, ainsi que du traitement des troubles respiratoires, de la maladie naviculaire et de la fourbure aiguë et de l'induction de la tocolyse chez les équidés.
- Aucune LMR n'a été établie pour le chlorhydrate de zilpatérol dans l'UE et ni le Comité des médicaments vétérinaires (CVMP) ni l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'ont évalué cette substance. L'EFSA s'est toutefois penchée sur l'évaluation faite par le JECFA.

<sup>1</sup> DIRECTIVE 96/22/CE DU CONSEIL du 29 avril 1996 concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances  $\beta$ -agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE (Journal officiel n° L 125 du 23/05/1996 p. 3).

### Situation dans les autres régions

- L'homologation du Zilmax est autorisée en Afrique du Sud, au Brésil, au Canada, en Colombie, en Corée du Sud, au Costa Rica, en Équateur, aux États-Unis d'Amérique, au Guatemala, au Honduras, au Kazakhstan, au Mexique, au Nicaragua, au Panama, au Pérou et en République dominicaine. Le processus d'autorisation de mise sur le marché est en cours dans huit autres pays: Argentine, Australie, Chili, Indonésie, Nouvelle-Zélande, Pakistan, Taïwan et Uruguay ([www.zilmax.com](http://www.zilmax.com), site consulté le 27 juillet 2016).
- Aux États-Unis, les principaux abattoirs et établissements transformateurs de viande n'acceptent pas les bovins traités au Zilmax (FeedNavigator, 2015).

### Points à examiner

- Effets sur l'homme. Les effets indésirables du chlorhydrate de zilpatérol chez l'homme se manifestent par des tremblements, qui servent de base pour établir la DJA, et des effets pharmacologiques aigus, pris en compte pour fixer la dose aiguë de référence. Il convient de noter qu'aucune LMR n'a été recommandée par le JECFA pour d'autres tissus que les rognons, le foie et le muscle.
- Bien-être des animaux. On trouvera sur le site Internet de l'AVMA (Animal Veterinary Medical Association) une vue d'ensemble récente des questions relatives au bien-être des animaux dans le cadre de l'administration de substances  $\beta$ -agonistes (AVMA, 2014).

Plusieurs rapports ont fait état de pertes de sabots chez les bovins traités au chlorhydrate de zilpatérol, en situation de stress thermique intense. La cause effective de ce problème n'a pas encore été établie à ce jour, mais les chercheurs ont conclu que les pertes de sabots étaient probablement dues à plusieurs facteurs (Thomson et al., 2015). La société Merck a réagi aux rapports signalant des pertes de sabots en suspendant temporairement la vente du Zilmax et en publiant sur son site web un communiqué indiquant qu'à la suite de ces rapports, très peu fréquents au demeurant, Merck Animal Health avait travaillé en étroite collaboration avec les engraisseurs afin de résoudre le problème moyennant l'introduction de pratiques et de protocoles de gestion qui avaient permis d'assurer un usage approprié du produit, et que la société prenait cette responsabilité très au sérieux. Une étude par observation a montré que les substances agonistes  $\beta$ -adrénergiques ont très probablement des liens de cause à effet avec une incidence cumulative accrue, un taux d'incidence plus élevé et un danger de mort plus immédiat lorsque celles-ci sont administrées conformément au mode d'emploi approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) figurant sur les étiquettes (Loneragan, Thomson et Scott, 2014). Merck a réfuté cette étude (FeedNavigator, 2014).

L'utilisation du chlorhydrate de zilpatérol est contre-indiquée pour les équidés, dans la mesure où l'administration de cette substance par voie orale aux chevaux, à la dose indiquée pour les bovins, peut avoir des conséquences néfastes prolongées, telles que tachycardie, tremblements musculaires et lésions rénales (Wagner et al., 2008).

- Utilisation des ressources. Le chlorhydrate de zilpatérol induit artificiellement la croissance des animaux en bonne santé. Le traitement au Zilmax permet d'obtenir une augmentation de 24 à 33 livres du poids de la carcasse à chaud et un accroissement de 11 à 19 livres en poids vif. Le producteur de chlorhydrate de zilpatérol fait valoir que dans la mesure où le Zilmax améliore la capacité naturelle des bovins à convertir la nourriture en masse musculaire plus maigre plutôt qu'en un excès de gras, le cheptel nécessaire est moins nombreux ce qui permet de réduire l'utilisation des ressources naturelles tout en maintenant la viande à un prix abordable ([www.zilmax.com](http://www.zilmax.com)).
- Perception par le consommateur. Dans la région Europe, la plupart des consommateurs préféreraient pouvoir choisir les produits d'origine animale en fonction de leur mode de production et ne pas consommer à leur insu des produits obtenus grâce à des traitements d'amélioration de la croissance. Des études montrent qu'ils sont prêts à payer davantage pour des produits non traités (enquête sur la demande alimentaire aux États-Unis, mai 2016, Lusk et al., 2003).
- Différends commerciaux. À ce jour, aucune LMR internationale n'a encore été établie pour le chlorhydrate de zilpatérol, si bien que les pays peuvent rejeter les produits qui contiennent cette substance en vertu de leur propre législation. Lorsque des LMR du Codex auront été établies, la situation sera très différente.

**Références bibliographiques**

- AVMA, 2014. *Literature Review on the Welfare Implications of the Use of  $\beta$ -Adrenoreceptor Agonists*. 9 mai 2014.  
<https://www.avma.org/KB/Resources/LiteratureReviews/Documents/Welfare%20Implications%20of%20the%20Use%20of%20B-Adrenoreceptor%20Agonists.pdf>
- *Food Demand Survey*, mai 2016. <http://agecon.okstate.edu/faculty/publications/5345.pdf>
- FeedNavigator, 2014. <http://www.feednavigator.com/Regulation/Merck-rejects-study-linking-Zilmax-to-thousands-of-cattle-deaths>
- FeedNavigator, 2015. <http://www.feednavigator.com/Manufacturers/Despite-new-research-into-beta-agonists-Zilmax-still-out-of-US-market>
- Loneragan, Thomson et Scott, 2014. *Increased Mortality in Groups of Cattle Administered the  $\beta$ -Adrenergic Agonists Ractopamine Hydrochloride and Zilpaterol Hydrochloride*. Plos One, 2014 9(3), e91177.
- Lusk, Roosen et Fox, 2003. *Demand for Beef from Cattle Administered Growth Hormones or Fed Genetically Modified Corn: A Comparison of Consumers in France, Germany, the United Kingdom, and the United States*. American Journal of Agricultural Economics, février 2003.
- Thomson, Loneragan, Henningson, Ensley et Bawa. *Description of a novel fatigue syndrome of finished feedlot cattle following transportation*. JAVMA, Vol 247, No. 1, 1<sup>er</sup> juillet 2015, p. 66.
- Wagner et al., 2008. *Journal of Equine Veterinary Science*, Vol 28, No 4 (2008).