



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES CONTAMINANTS DANS LES ALIMENTS

Dix-septième session
15-19 avril 2024
Panama (ville), Panama

ALCALOÏDES PYRROLIZIDINIQUES:

(Préparée par le groupe de travail électronique présidé par l'Union européenne)

INTRODUCTION

1. Lors de la 15^e session¹ du CCCF (CCCF15, 2022), le CCCF a décidé de convoquer à nouveau le Groupe de travail électronique (GTE), présidé par l'Union européenne (UE), travaillant en anglais, pour préparer un document de travail sur les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) afin d'examiner la faisabilité d'éventuelles actions de suivi pour examen par le CCCF16.
2. Lors de la 16^e session² du CCCF (CCCF16, 2023), il a été convenu de publier une lettre circulaire (CL) demandant des observations sur les recommandations du document de discussion CX/CF 23/16/11 et que le GTE, présidé par l'UE, travaillant uniquement en anglais, prépare un document révisé basé sur les observations reçues en réponse à la CL, en vue de son examen par la 17^e session du CCCF.
3. La CL 2023/40-CF a été publiée en juillet 2023, demandant des observations avant le 30 septembre 2023 sur les recommandations pour les actions de suivi de la gestion des risques sur les AP comme décrit dans le document de discussion CX/CF 23/16/11, Appendice I, paragraphe 33, points (a) à (d), à savoir:
 - (i) Déterminer si le document de discussion figurant à l'Appendice I du document CX/CF 23/16/11 fournit des données/informations suffisantes pour appuyer les recommandations du paragraphe 33 relatives à la mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) et, dans la négative, formuler des observations générales et spécifiques sur les points supplémentaires qui devraient être pris en compte dans le document de travail et qui pourraient orienter les travaux ultérieurs du GTE.
 - (ii) Dans le cas où le document de discussion fournit des raisons suffisantes pour poursuivre les nouveaux travaux:
 - (a) Examiner la proposition de nouveaux travaux à l'Appendice II et fournir des observations générales/spécifiques pour améliorer le document de projet, le cas échéant;
 - (b) Indiquer l'accord pour établir un GTE afin de mettre à jour le CXC 74-2014 pour examen par le CCCF17 (2024).
 - (iii) En ce qui concerne la recommandation (a), les membres du Codex et les observateurs sont invités à fournir des informations sur les exigences minimales auxquelles les données d'occurrence doivent se conformer pour être soumises à la base de données GEMS/Aliments, ce qui permettrait au GTE de préparer une proposition pour examen par le CCCF17.
4. Des observations ont été reçues du Canada, du Chili, de l'Égypte, de l'Irak, de la Nouvelle-Zélande, de la Turquie et des États-Unis. Des observations éditoriales sur le document de discussion ont été reçues des Pays-Bas après la date limite de soumission des observations à la CL 2023/40-CF.

¹ REP22/CF15, par. 224

² REP23/CF16, par. 84

5. En ce qui concerne les recommandations (i) et (ii), à savoir si le document de discussion figurant à l'Appendice I du document CX/CF 23/16/11 fournit des données/informations suffisantes pour appuyer la mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques*, les observations suivantes ont été reçues:
- Le Chili, l'Égypte, l'Irak et la Nouvelle-Zélande acceptent de poursuivre les nouveaux travaux de mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques*, et n'ont pas fourni d'autres observations.
 - Le Canada soutient la mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques*. Toutefois, il n'est pas clair si le Code d'usages doit être mis à jour ou si les nouvelles informations peuvent être fournies en tant qu'Appendice au Code d'usages existant. Le document de discussion devrait être approfondi afin de fournir davantage d'informations sur les possibilités de mettre à jour le Code d'usages ou de fournir les nouvelles informations en Appendice avant de prendre une décision.
 - La Turquie a fourni des informations sur les travaux en cours concernant la prévention de la présence d'AP dans l'origan, le cumin et la menthe, ainsi que sur la surveillance des AP dans le miel, le thé et certaines infusions. La Turquie soutient le travail de mise à jour du CXC 74-2014. Toutefois, en ce qui concerne la présence d'AP dans le miel, compte tenu de la nature de l'activité apicole, il est considéré que l'accent mis sur la lutte contre les mauvaises herbes dans le Code d'usages n'est pas très pertinent pour la présence d'AP, et que pour les AP dans le miel, un Code d'usages distinct devrait être élaboré. Il convient donc de clarifier d'abord le champ d'application et les denrées alimentaires à couvrir et de commencer les travaux sur les denrées alimentaires qui présentent un risque de contamination par les alcaloïdes pyrrolizidiniques en raison d'une contamination par les mauvaises herbes.
 - Les États-Unis d'Amérique sont d'avis que le document de discussion devrait être davantage développé avant de prendre une décision sur les nouveaux travaux de mise à jour du Code d'usages. En particulier, le document de discussion devrait davantage développer les informations disponibles sur l'atténuation des AP dans des aliments spécifiques. Compte tenu des résultats de l'évaluation du JECFA, le miel et le thé devraient être la priorité la plus élevée, tandis que les informations sur les méthodes d'atténuation potentielles pour les infusions, les compléments alimentaires, les herbes et les épices sont également intéressantes.
6. En ce qui concerne la recommandation (iii) sur l'élaboration d'un document définissant les exigences minimales auxquelles les données d'occurrence doivent se conformer pour être soumises à la base de données GEMS/Aliments, les observations suivantes ont été reçues:
- Le Canada estime que les exigences analytiques doivent être déterminées et approuvées, que des méthodes d'analyse entièrement validées et des normes de haute qualité doivent être disponibles avant de lancer un appel à données et que la collecte de données prendra plusieurs années.
 - La Turquie soutient l'élaboration d'un document contenant des exigences analytiques minimales pour les données d'occurrence, mais souligne également l'importance de fournir des critères pour la méthode d'échantillonnage.
 - Les États-Unis sont d'accord avec la publication d'exigences minimales en matière de données, mais soulignent l'importance de définir l'objectif de la collecte de nouvelles données, étant donné que les exigences en matière de données peuvent varier en fonction de l'objectif poursuivi. Compte tenu des difficultés liées à l'analyse des AP dans les aliments, il pourrait être utile de consulter le CCCMAS sur les exigences minimales en matière d'analyse.
7. Le document de discussion de l'Appendice I a été mis à jour en tenant compte des observations reçues sur la CL 2023/40-CF. Il contient notamment des mises à jour concernant les méthodes d'analyse et les procédures d'échantillonnage, ainsi que le contenu des différents Codes d'usages/conseils sur la prévention des AP dans les aliments.
8. Le GTE (la liste des participants figure à l'Appendice IV) a été invité à examiner en particulier les points suivants et à formuler des observations à leur sujet:
- les exigences analytiques minimales proposées pour l'analyse des AP dans les aliments (§ 32 de l'Appendice I)

- les principes proposés pour l'orientation de la procédure d'échantillonnage (§ 38 de l'Appendice I)
 - les options proposées pour la mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux* par les alcaloïdes pyrrolizidiniques et la nécessité éventuelle d'élaborer un Code d'usages distinct pour la prévention et la réduction de la contamination du miel par les alcaloïdes pyrrolizidiniques (§ 46 de l'Appendice I)
 - l'approche proposée pour l'élaboration d'un document fournissant une orientation pour l'échantillonnage et définissant les exigences analytiques minimales auxquelles les données d'occurrence doivent se conformer pour être soumises à la base de données GEMS/Aliments (§ 47 de l'Appendice I).
 - les recommandations proposées pour accord par le CCCF17
9. Des observations ont été reçues de la Belgique, des Pays-Bas et des États-Unis. Des points de vue divergents ont été exprimés en ce qui concerne les recommandations proposées pour accord par le CCCF17 (voir § 11), en particulier en ce qui concerne
- la nécessité de traiter la prévention et la réduction de la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans le miel dans un Code d'usages distinct ou dans une annexe distincte au *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) (voir § 11 (b)).
 - la nécessité de définir des exigences analytiques minimales pour les données d'occurrence à soumettre à la base de données GEMS/Aliments à la suite d'un appel à données. Il est fait référence aux discussions sur les orientations relatives à l'analyse des données pour l'élaboration de limites maximales et pour l'amélioration de la collecte des données, selon lesquelles l'établissement d'exigences analytiques dans le cadre d'un appel à données limiterait la durée ou la portée géographique des données en ne permettant pas l'utilisation, dans l'analyse des données, de données soumises avant que les exigences analytiques ne soient en place ou de données non conformes aux exigences. Elle pourrait en outre décourager la soumission de données de régions/pays qui ne disposent pas de l'équipement analytique nécessaire pour répondre aux exigences (voir § 11 (c)).
 - la nécessité de définir l'objectif des nouvelles données avant de lancer un appel à données, c'est-à-dire si les données sont demandées pour soutenir la révision du Code d'usages ou si les données sont également demandées pour une éventuelle évolution future des limites maximales (sans nécessairement s'engager à accepter à l'avenir de nouveaux paramètres de travail pour les LM) (voir § 11 (c)).

RECOMMANDATIONS AU CCCF

10. Le CCCF est invité à prendre en considération les recommandations suivantes:
- a. de convenir de nouveaux travaux pour mettre à jour le *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) en complétant éventuellement le Code par des annexes spécifiques pour le thé, les herbes et les infusions, les compléments alimentaires et les épices (voir § 46 de l'Appendice I) et de convenir de la proposition de nouveaux travaux telle que décrite à l'Appendice II;
 - b. discuter de la nécessité d'un Code d'usages séparé pour la prévention et la réduction de la présence d'AP dans le miel (voir pour justification le § 46 de l'Appendice I). S'il est convenu qu'un tel Code d'usages distinct est approprié, un document de discussion doit être préparé par un GTE pour examen par le CCCF18;
 - c. de convenir d'élaborer un document (voir § 46 de l'Appendice I) fournissant un guide pour l'échantillonnage (basé sur les principes énoncés au § 38 de l'Appendice I) et définissant les exigences analytiques minimales (basées sur les critères énoncés au § 32 de l'Appendice I et en consultation avec le CCMAS) auxquelles les données d'occurrence doivent se conformer pour être soumises à la base de données GEMS/Aliments. S'il est convenu qu'un tel document doit être élaboré, il devra être préparé pour être examiné par le CCCF18 en vue de lancer un futur appel à données sur la présence d'AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux;
 - d. rétablir le GTE pour travailler sur une mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination par les alcaloïdes pyrrolizidiniques des denrées alimentaires et des aliments pour animaux* (CXC 74-2014) et pour préparer un document fournissant une orientation pour l'échantillonnage et définissant les exigences analytiques minimales auxquelles les

données d'occurrence doivent se conformer pour être soumises à la base de données GEMS/Aliments, pour examen par le CCCF18.

APPENDICE I

DOCUMENT DE DISCUSSION SUR LES ALCALOÏDES PYRROLIZIDIINIQUES

(Pour examen par le CCCF)

CONTEXTE

Alcaloïdes de pyrrolizidine (AP):

1. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) sont des toxines produites par environ 6 000 espèces de plantes. On connaît plus de 600 AP différents, principalement des AP 1,2-insaturés, y compris les oxydes d'azote (*N-oxydes*) qui leur sont associés, et de nouveaux AP continuent d'être identifiés à la fois dans des espèces végétales nouvelles et dans des espèces déjà étudiées. Les principales sources végétales sont les familles *Boraginaceae* (tous les genres), *Asteraceae* (tribus *Senecioneae* et *Eupatorieae*) et *Fabaceae* (genre *Crotalaria*).
2. Les différentes espèces végétales de ces familles produisent des mélanges caractéristiques d'AP 1,2-insaturés et de leurs analogues saturés, ainsi que des quantités variables de leurs *N-oxydes* correspondants. Les AP présents dans ces plantes sont des esters de diols de pyrrolizidine. Les groupements pyrrolizidiniques sont appelés nécines et les acides estérifiants impliqués sont des acides néciques. Ces AP peuvent être classés en monoesters à chaîne ouverte, en diesters à chaîne ouverte et en diesters macrocycliques. Par conséquent, les profils des AP dans les aliments peuvent révéler de quelle famille de plantes provient la mauvaise herbe à l'origine de la contamination. D'autres méthodes d'identification de la plante adventice contenant des AP comprennent l'inspection visuelle sur le terrain ou lors de la récolte, l'inspection microscopique des graines (par exemple, la contamination des épices), ainsi que le métabarcodage de l'ADN³.
3. Les AP saturés et insaturés ont en commun une structure hétérocyclique typique, mais diffèrent dans leur toxicité potentielle, en fonction de la présence ou de l'absence d'une double liaison entre C1 et C2. Heureusement, la plupart des plantes contiennent des AP saturés sans cette double liaison et ne sont donc pas toxiques pour la consommation humaine ou animale. Dans une minorité de plantes, cependant, les AP avec cette double liaison entre C1 et C2 présentent un fort potentiel hépatotoxique, génotoxique, cytotoxique, neurotoxique et tumorigène. Dans ce document de travail, le terme «AP» utilisé seul fait référence aux AP saturés et 1,2-insaturés et à leurs *N-oxydes* associés, et le terme «AP 1,2-insaturés» fait référence à tous les AP 1,2-insaturés et à leurs *N-oxydes* associés. La figure 1 de la série sur les additifs alimentaires de l'OMS donne un aperçu des formules structurelles des AP les plus importants: 71 – S2⁴
4. Les AP peuvent être présents dans les aliments par trois voies possibles:
 - a. en tant que composant inhérent de l'aliment;
 - b. par la contamination d'une denrée alimentaire par du matériel végétal contenant des AP (par exemple, contamination d'une denrée alimentaire par de mauvaises herbes contenant des AP); et
 - c. le transfert d'AP du matériel végétal consommé par les animaux vers les aliments d'origine animale.

Évaluation du JECFA

5. Les AP ont été évalués par le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA) de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), lors de sa quatre-vingtième réunion qui s'est tenue à Rome, en Italie, du 16 au 25 juin 2015. Les détails de l'évaluation peuvent être consultés dans la série sur les additifs alimentaires de l'OMS: 71-S2, Évaluation de la sécurité de certains additifs alimentaires et contaminants, Supplément 2: Alcaloïdes pyrrolizidiniques⁵.
6. Le JECFA a noté que la plupart des études sur la toxicité et la présence d'AP dans les aliments étaient axées sur les AP 1,2-insaturés. Le Comité a conclu que si les AP saturés ne pouvaient pas provoquer de toxicité par le même

³ Le LC-MS/MS ciblé combiné à un métabarcodage ADN multilocus comme approche combinatoire pour déterminer la quantité et la source de contamination par les alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les herbes culinaires populaires, les graines, les épices et les légumes à feuilles, Food Additives & Contaminants: Part A, <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1889043>

Tri des plantes responsables d'une contamination par des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans des graines d'épices au moyen du LC-MS/MS et du barcoding moléculaire: Preuve de principe avec les graines de cumin et d'anis. Chimie alimentaire: Sciences moléculaires 4 (2022) 100070 <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100070>

⁴ Série «Additifs alimentaires» de l'OMS: 71-S2, Évaluation de la sécurité de certains additifs alimentaires et contaminants, Supplément 2: Alcaloïdes pyrrolizidiniques Disponible à l'adresse suivante <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve>

⁵ Disponible à l'adresse suivante: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve>.

mécanisme que les AP 1,2-insaturés, leur toxicité chez l'homme ne pouvait être exclue, mais qu'il n'y avait pas suffisamment d'études pour l'évaluer. Le Comité a donc décidé de concentrer l'évaluation sur les AP 1,2-insaturés. Les études réalisées à partir d'extraits ou de matériel provenant de plantes contenant des AP, qui ne précisaient pas la teneur en AP, ne permettaient pas de relier la toxicité à une dose d'un AP spécifique et étaient d'une pertinence limitée pour l'évaluation.

7. L'exposition aux AP 1,2-insaturés a été associée à un large éventail d'effets, les rats étant l'espèce la plus sensible étudiée. Des études in vitro sur l'activation métabolique indiquent que l'homme est également susceptible d'être sensible. Des études de laboratoire ont montré que le foie était l'organe le plus sensible chez les rats, après l'administration à court et à long terme d'un certain nombre d'AP. Les AP 1,2-insaturés qui ont été testés forment des adduits à l'ADN in vitro et in vivo et sont mutagènes. Sur la base d'une compréhension de leur chimie et de leur métabolisme, il est conclu que cette propriété est commune à tous les AP 1,2-insaturés, bien qu'avec des puissances différentes, et qu'elle est pertinente pour l'homme. Les AP semblent être antimitotiques dans les hépatocytes. Un certain nombre d'AP 1,2-insaturés se sont révélés cancérigènes chez les rongeurs, provoquant principalement des hémangiosarcomes dans le foie, c'est-à-dire qu'ils prennent naissance dans les cellules endothéliales plutôt que dans les hépatocytes. La cancérigénicité n'a pas été étudiée dans des études de cas d'empoisonnement humain par des AP.
8. Le JECFA a estimé que la dérivation d'une valeur indicative basée sur la santé pour les AP n'était pas appropriée compte tenu du mode d'action génotoxique. À partir des données sur la cancérigénicité chez le rat, une BMDL₁₀ de 182 µg/kg pc par jour pour l'hémangiosarcome du foie chez les rats femelles, issue de l'étude du National Toxicological Program (NTP) des États-Unis sur la riddelliine, réalisée en 2003, a été calculée comme point de départ pour l'utilisation d'une approche fondée sur la marge d'exposition (ME).
9. Le JECFA a examiné s'il était possible d'identifier des facteurs de risques relatifs (FRR) pour différents AP 1,2-insaturés. Outre les études de cancérigénicité sur la lasiocarpine et la riddelliine, des études de cancérigénicité sur d'autres AP ont été menées avec des protocoles non standard, ce qui ne permet pas de comparer le risque cancérigène. Sur la base de la toxicité à court terme et de la génotoxicité, il semble que la puissance soit globalement dans l'ordre suivant: esters macrocycliques > diesters > monoesters, bien qu'il puisse également y avoir des différences en fonction du type de base de la nécine et de la stéréochimie. Les deux AP testés pour leur cancérigénicité, la lasiocarpine et la riddelliine, sont parmi les plus puissants, et il est probable que de nombreux AP présents dans les aliments, comme la lycopsamine, sont moins puissants. Les N-oxydes d'AP ingérés sont efficacement réduits en bases libres d'AP dans le tube digestif et, dans une moindre mesure, dans le foie. Le JECFA a conclu que les données n'étaient pas suffisantes pour formuler des hypothèses sur la puissance des N-oxydes par rapport à l'AP parent et a adopté l'approche prudente consistant à supposer une puissance égale.
10. Le JECFA a calculé les ME entre la BMDL de 182 µg/kg pc par jour et les estimations de l'exposition chronique moyenne et du centile supérieur (90^e, 95^e ou 97,5^e selon l'étude) pour les enfants et les adultes provenant de la consommation de miel et de thé, séparément. Étant donné que plusieurs estimations nationales de l'exposition alimentaire étaient disponibles pour chaque aliment, les ME ont été calculées en utilisant une fourchette allant de la limite inférieure de l'exposition alimentaire moyenne ou du centile supérieur à la limite supérieure de l'exposition alimentaire moyenne ou du centile supérieur. Cette fourchette tient compte de l'incertitude des mesures des AP 1,2-insaturés et de leurs N-oxydes, ainsi que de la variabilité de leurs concentrations et des estimations nationales de la consommation alimentaire.
11. Pour la consommation de miel chez l'adulte, les expositions alimentaires chroniques moyennes et du centile supérieur aux AP 1,2-insaturés se situent respectivement entre 0,00002 et 0,0039 µg/kg pc par jour et entre 0,005 et 0,026 µg/kg pc par jour. Ces expositions alimentaires correspondent à des ME comprises entre 46 000 et 9 millions pour les expositions moyennes et entre 6 900 et 36 000 pour les expositions du centile supérieur. Pour les enfants consommant du miel, les fourchettes d'exposition alimentaire chronique moyenne et du centile supérieur aux AP 1,2-insaturés sont de 0,00001 à 0,013 µg/kg pc par jour et de 0,006 à 0,082 µg/kg pc par jour, ce qui correspond à des ME de 14 000 à 18 millions pour l'exposition moyenne et de 2 200 à 30 000 pour l'exposition du centile supérieur.
12. Pour la consommation de thé chez l'adulte, les expositions alimentaires chroniques moyennes et du centile supérieur aux AP 1,2-insaturés se situent respectivement entre 0,0013 et 0,13 µg/kg pc par jour et entre 0,01 et 0,26 µg/kg pc par jour. Ces expositions alimentaires correspondent à des ME comprises entre 1 400 et 140 000 pour l'exposition moyenne et entre 700 et 18 000 pour l'exposition du centile supérieur. Pour la consommation de thé chez l'enfant, la plage des expositions alimentaires chroniques moyennes et du centile supérieur aux AP 1,2-insaturés se situe respectivement entre 0,005 et 0,018 µg/kg pc par jour et entre 0,027 et 0,076 µg/kg pc par jour. Ces expositions alimentaires correspondent à des ME comprises entre 10 000 et 36 000 pour l'exposition moyenne et entre 2 400 et 6 700 pour l'exposition du centile supérieur. Le JECFA a noté que les estimations de

l'exposition alimentaire aux AP 1,2-insaturés et à leurs N-oxydes provenant de la consommation de thé sont susceptibles d'être surestimées, car les données de concentration des tisanes ont été combinées avec les informations sur la consommation totale de thé.

13. Le JECFA a également noté qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations pour déterminer les ME pour d'autres types d'aliments ou pour l'alimentation totale.
14. Le JECFA a noté qu'une large gamme d'AP a été signalée dans les aliments pour animaux, mais que les données n'étaient pas suffisantes pour évaluer si le transfert vers les produits d'origine animale, tels que le lait, la viande et les œufs, pouvait contribuer de manière importante à l'exposition alimentaire.
15. Les données étaient insuffisantes pour identifier un point de départ à utiliser dans le calcul des ME pour l'exposition aiguë. Toutefois, le Comité a noté que les estimations de l'exposition aiguë moyenne et du centile supérieur aux AP 1,2 insaturés pour les enfants et les adultes atteignaient 0,784 µg/kg pc par jour, ce qui est 23 fois inférieur à l'exposition la plus faible rapportée de 18 µg/kg pc par jour associée à une maladie humaine après 6 semaines d'exposition.
16. Sur la base de données d'occurrence limitées, le JECFA a noté que les ME calculées pour le miel (grands consommateurs) et le thé (consommateurs moyens et grands consommateurs) indiquaient un problème potentiel. Il convient de noter que les AP mesurés dans ces produits peuvent ne pas être représentatifs de tous les groupes d'aliments et de toutes les régions. Toutefois, il s'agit d'une estimation prudente du risque, car elle a été comparée au BMDL₁₀ pour le puissant AP qu'est la riddelliine, et la plupart des AP que l'on trouve couramment dans l'alimentation sont vraisemblablement moins puissants que la riddelliine.
17. Le JECFA a jugé préoccupant que l'exposition à un seul produit alimentaire puisse donner lieu à des ME aussi faibles. Le Comité a noté que l'exposition aux AP provenant d'autres denrées alimentaires et de produits animaux tels que le lait pouvait contribuer à l'exposition totale en raison de la présence d'AP dans les aliments pour animaux. Une première indication de l'exposition totale a pu être obtenue à partir d'une petite étude sur l'alimentation en double, qui a permis de calculer une ME de 140 000, mais on ne sait pas très bien dans quelle mesure ces données sont représentatives.
18. La comparaison des estimations de l'exposition alimentaire aiguë aux AP provenant du miel et du thé avec la plus faible dose rapportée causant une maladie humaine n'a pas révélé de problème. Les informations étaient insuffisantes pour tirer des conclusions sur les aliments ou les boissons autres que le miel et le thé.

Évaluation des risques par d'autres organismes scientifiques

19. Le 8 novembre 2011, le groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire (groupe CONTAM) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a publié un avis scientifique sur les risques pour la santé publique liés à la présence d'AP dans les aliments destinés à la consommation humaine et animale⁶. Le groupe CONTAM a conclu que les AP 1,2-insaturés peuvent agir comme des carcinogènes génotoxiques chez l'homme. La limite inférieure de confiance de la dose repère pour un excès de risque de cancer de 10 % (BMDL₁₀) de 70 µg/kg pc par jour pour l'induction d'hémangiosarcomes hépatiques par la lasiocarpine chez les rats mâles a été calculée comme point de référence pour la comparaison avec l'exposition alimentaire estimée, pour l'application de l'approche de la marge d'exposition (ME). Sur la base des données d'occurrence limitées au miel, le groupe CONTAM a conclu qu'il existait un problème de santé possible pour les jeunes enfants et les enfants qui sont de grands consommateurs de miel.
20. Le 27 juillet 2017, l'EFSA a publié la déclaration sur les risques pour la santé humaine liés à la présence d'AP dans le miel, le thé, les infusions et les compléments alimentaires⁷. Le groupe CONTAM a établi un nouveau point de référence de 237 µg/kg de poids corporel par jour pour évaluer les risques cancérigènes des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Le groupe CONTAM a conclu qu'il existe un risque potentiel pour la santé humaine lié à l'exposition aux AP, en particulier pour les consommateurs fréquents et importants de thé et d'infusions. Le groupe scientifique a noté que la consommation de compléments alimentaires à base de plantes productrices d'AP pourrait entraîner des niveaux d'exposition trop proches (c'est-à-dire moins de 100 fois inférieurs) de la plage de doses connues pour provoquer une toxicité aiguë/courte durée sévère.
21. La Turquie a utilisé dans son avis scientifique sur les résultats du programme de surveillance des AP et le risque

⁶ Groupe CONTAM de l'EFSA, 2011. Avis scientifique sur les alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux. EFSA Journal 2011; 9(11):2406. [134 pp.], <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2406> .

⁷ Groupe CONTAM de l'EFSA, 2017. Déclaration sur les risques pour la santé humaine liés à la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans le miel, le thé, les infusions et les compléments alimentaires. EFSA Journal 2017;15(7):4908, 34 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4908>.

pour la santé publique⁸ la valeur BMDL₁₀ de 237 µg/kg de poids corporel par jour pour l'application de l'approche ME afin d'évaluer les risques cancérigènes des AP. Il a été évalué que les quantités d'exposition aux AP par la consommation de thym peuvent être peu préoccupantes pour la santé dans tous les groupes d'âge par rapport à la consommation moyenne par habitant (0,1 g/jour). Bien que le risque de problèmes de santé varie en fonction des différents groupes d'âge et des scénarios de consommation, il existe un risque possible de problèmes de santé, en particulier dans les scénarios de consommation de quantités élevées (2 et 4 g par jour).

Recommandations du JECFA

22. Le JECFA a noté que plusieurs lacunes subsistent dans la base de données globale sur les AP, qu'il s'agisse des aspects toxicologiques et épidémiologiques, des méthodes d'analyse ou des niveaux de présence dans différents produits alimentaires, entre autres. Les informations manquantes n'ayant pas permis une évaluation plus définitive, le JECFA a recommandé ce qui suit pour combler ces lacunes :
 - a. Établir des normes de haute qualité internationalement reconnues et des matériaux de référence certifiés, qui permettraient une détermination analytique et une quantification précises des différents AP;
 - b. Étudier plus avant les effets de la transformation sur la présence des AP, en tenant compte des éventuels métabolites formés au cours de la transformation;
 - c. Générer des données sur la présence d'AP dans des régions autres que l'UE et sur des produits alimentaires autres que le miel, en particulier des aliments d'origine animale, afin d'améliorer les estimations de l'exposition alimentaire aux AP pour toute la gamme d'aliments pouvant contenir des AP et pour différentes régions géographiques;
 - d. Mener des investigations toxicologiques supplémentaires afin d'établir:
 - i. la puissance relative des AP, en tenant compte de la toxicocinétique et de la génotoxicité; et
 - ii. un point de départ pour l'évaluation des risques liés à l'exposition alimentaire aiguë aux AP;
 - e. Réaliser des études épidémiologiques sur le suivi à long terme des incidents de contamination par les AP, dans le but d'évaluer le potentiel cancérigène des AP chez l'homme;
 - f. Pour générer plus d'informations sur:
 - i. la toxicité et la présence d'AP saturés, étant donné que la plupart des données disponibles concernent les AP 1,2-insaturés, et aussi parce que les AP saturés provoquent une toxicité par un mode d'action différent;
 - ii. le transfert de l'alimentation animale à l'alimentation humaine, afin d'estimer si les concentrations d'AP dans l'alimentation résultant des AP présents dans l'alimentation animale pourraient être préoccupantes pour la santé humaine.

Méthodes d'analyse

23. Les problèmes analytiques spécifiques associés au dépistage et à la quantification des AP - AP saturés et insaturés et leurs N-oxydes - dans diverses denrées alimentaires et aliments pour animaux comprennent:
 - a. les grandes variations dans les concentrations d'AP dans les échantillons de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux;
 - b. la variation des profils d'AP entre les plantes de diverses régions du monde;
 - c. la stabilité des AP pendant le stockage; et
 - d. la question de savoir s'il faut quantifier les AP individuelles ou les nécines totales.
24. Les AP sont extraits de plantes et d'échantillons alimentaires à l'aide de méthanol ou d'éthanol chaud ou froid, ou d'acide aqueux dilué. Les extraits alcooliques ou acides aqueux sont ensuite appliqués à des cartouches d'extraction en phase solide (SPE) à échange de cations forts, suivies d'un lavage des cartouches avec de l'eau et du méthanol pour éliminer les impuretés non adsorbées, puis d'une élution des AP et des composants N-oxyde à l'aide d'un petit volume de méthanol ammoniacal. L'évaporation et la reconstitution du résidu dans du méthanol ou un autre solvant approprié permettent d'obtenir des échantillons prêts pour l'analyse des AP.

⁸ Disponible à l'adresse:

https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Risk_Degerlendirme/BilimselGorus/Kekikte_PAlar_Bilimsel_Gorus.pdf

25. Plusieurs méthodes de dépistage sont disponibles, notamment la chromatographie sur couche mince (CCM), l'électrophorèse, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et les méthodes immunologiques. La CCM avec détection colorimétrique des AP 1,2-insaturés est peu coûteuse, mais les résultats sont qualitatifs plutôt que quantitatifs. La RMN a été utilisée pour déterminer la teneur totale en alcaloïdes, mais elle n'a probablement pas la sensibilité requise pour l'évaluation des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments. Des méthodes de dépistage des AP 1,2-insaturés et de leurs N-oxydes basées sur un test immuno-enzymatique (ELISA) ont été mises au point, mais elles sont actuellement limitées par le manque d'anticorps qui lient spécifiquement tous les AP 1,2-insaturés et leurs N-oxydes avec une affinité comparable. En même temps, les anticorps développés pour des AP 1,2-insaturés spécifiques ou leurs N-oxydes semblent manquer de spécificité pour d'autres AP 1,2-insaturés ou leurs N-oxydes. Le développement d'ELISA sensibles pour quantifier les nécines pourrait être utile dans les méthodes d'analyse de la somme pour quantifier les AP 1,2-insaturés totaux et leurs N-oxydes basés sur l'hydrolyse. Toutefois, les résultats obtenus par ELISA doivent toujours être confirmés par des méthodes de référence quantitatives, telles que la chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (GC-MS) et/ou la chromatographie en phase liquide haute performance - spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS), car les méthodes immunologiques présentent des limites en termes de sélectivité et de reproductibilité.
26. L'analyse quantitative des AP est basée sur la détermination des AP individuels, en utilisant le LC-MS/MS, ou une méthode de paramètre de somme basée sur l'analyse des groupes de nécine communs, en utilisant la détection GC-MS. Dans tous les cas, une préconcentration et un nettoyage de l'échantillon avant l'analyse sont nécessaires. Certains problèmes sont liés à l'instabilité des oxydes d'azote lors de la préparation et de l'analyse des échantillons. Il existe de nombreuses variantes des méthodes de chromatographie en phase liquide et de spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les méthodes LC-MS/MS présentent comme principaux avantages de faibles limites de détection d'environ 1 µg/kg ou moins et la possibilité d'analyser simultanément les AP et les AP-N-oxydes en une seule fois. Les défis communs à toutes les méthodes analytiques sont le manque d'étalons de haute qualité, d'étalons internes et de matériaux de référence certifiés.
27. Pour l'analyse des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les denrées alimentaires, les aliments pour animaux et les matières végétales, il existe plusieurs méthodes d'analyse décrites, telles que la norme EN 17683 :2023 Aliments pour animaux - Méthodes d'échantillonnage et d'analyse - Détermination des AP dans les aliments pour animaux à par LC-MS/MS, la méthode «Détermination des AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux à base de plantes, y compris les tisanes, les compléments alimentaires à base de plantes, les fourrages et les aliments pour animaux par LC-MS/MS», mise au point par le laboratoire de référence de l'UE pour les mycotoxines et les toxines végétales dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (EURL-MP)⁹ et la méthode «Détermination des AP dans les matières végétales par SPE-LC-MS/MS» mise au point par le Bundesinstitut für Risikobewertung de l'Allemagne¹⁰. En Turquie, le contrôle de la présence d'AP dans le miel et les tisanes est effectué par UHPLC/MS/MS¹¹.
28. EN 17683:2023 Aliments pour animaux - Méthodes d'échantillonnage et d'analyse - Détermination des AP dans les aliments pour animaux par LC-MS/MS est une méthode normalisée pour la détermination quantitative des AP dans les aliments complets et complémentaires et dans les fourrages par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) après nettoyage par extraction en phase solide (SPE). La méthode a été validée avec succès dans le cadre d'un essai collaboratif pour les matrices suivantes: aliments complets pour chevaux, aliments complémentaires pour chevaux, aliments complémentaires pour rongeurs, foin, luzerne et ensilage d'herbe. La validation a été effectuée pour les AP et les données de validation sont disponibles; les gammes de concentrations validées sont énumérées dans le tableau suivant:

Tableau - Résumé des gammes de concentration par AP testé dans le cadre de l'essai collaboratif

Alcaloïde pyrrolizidinique testé (AP)	Abréviati on	Plage de concentration testée ^a (µg/kg)	
		De	A
Échimidine	Em	20	435
Échimidine-N-oxyde	EmN	5	30

⁹ Disponible à l'adresse: https://www.wur.nl/nl/show/eurl-mp-method_002-pyrrolizidine-alkaloids-by-lc-msms-vs.htm

¹⁰ Disponible à l'adresse: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-pa-in-plant-material.pdf>

¹¹ Disponible à l'adresse:

https://www.academia.edu/64360579/Quantitation_of_Pyrrolizidine_Alkaloids_in_Honey_and_Herbal_Teas_by_UHPLC_MS_MS_Application_Note?uc-sb-sw=2393958

Érucifoline	Er	20	245
Érucifoline-N-oxyde	ErN	20	370
Europine	Eu	15	330
Europine-N-oxyde	EuN	25	285
Héliotrine	Hn	25	280
Héliotrine-N-oxyde	HnN	25	245
Jacobine	Jb	20	230
Jacobine-N-oxyde	JbN	20	215
Lasiocarpine	Lc	20	350
Lasiocarpine-N-oxyde	LcN	5	250
Intermédiaire	Im	25	560
Intermédiaire-N-oxyde	ImN	5	395
Lycopsamine	La	25	500
Lycopsamine-N-oxyde	LaN	20	280
Monocrotaline	Mc	20	360
Monocrotaline-N-oxyde	McN	20	365
Rétorsine	Re	250	375
Rétorsine-N-oxyde	ReN	5	285
Sénécionine ^b	Sc	25	205
Sénécionine-N-oxyde ^b	ScN	5	300
Sénécivernine ^b	Sv	20	205
Sénécivernine-N-oxyde ^b	SvN	5	165
Senkirkine	Sk	20	275
Sénéciophylline	Sp	25	225
Sénéciophylline-N-oxyde	SpN	5	225
Trichodesmine	Td	5	250
Intermédiaire + Lycopsamine	Im+La	50	890
Intermédiaire-N-oxyde + Lycopsamine-N-oxyde	ImN+LaN	5	645
Sénécivernine + Sénécionine	Sv+Sc	30	280
Sénécivernine-N-oxyde + Sénécionine-N-oxyde	SvN+ScN	10	380
^a Chiffres arrondis			
^b Les AP individuels des paires isomériques Sv+Sc et SvN+ScN n'ont pas été évalués statistiquement en raison d'une séparation chromatographique insuffisante			

29. Il a été démontré que les paires d'isomères AP sénécivernine et sénécionine ainsi que la sénécivernine-N-oxyde et la sénécionine-N-oxyde ne peuvent pas être déterminées individuellement en raison d'une séparation chromatographique insuffisante. Cependant, les sommes des AP individuels des paires isomériques ont été quantifiées avec une reproductibilité suffisante. La coélution d'autres isomères d'AP non inclus dans le champ d'application de la méthode doit être prise en compte. Une liste d'isomères potentiellement coéluant est présentée dans le tableau suivant:

Liste des isomères d'alcaloïdes de pyrrolizidiniques (AP) potentiellement coéluant

AP validé dans l'essai collaboratif (les colonnes indiquent les isomères potentiellement coéluant)		Les isomères d'AP potentiellement coéluant n'ont pas été inclus dans l'essai collaboratif
échimidine		héliosupine
échimidine-N-oxyde		héliosupine-N-oxyde
intermédiaire	lycopsamine	indicine, échinatine, rinderine
intermédiaire-N-oxyde	lycopsamine-N-oxyde	indicine-N-oxyde, échinatine-N-oxyde, rinderine-N-oxyde
rétorsine		Usaramine
rétorsine-N-oxyde		usaramine-N-oxyde
sénécionine	sénécivernine,	Integerrimine
sénécionine-N-oxyde	Sénécivernine-N-oxyde	Integerrimine-N-oxyde
sénéciophylline		Spartioïdine
sénéciophylline-N-oxyde		spartioïdine-N-oxyde

30. Bien que la gamme d'étalonnage du protocole de la méthode soit spécifiée entre 10 µg/kg et 300 µg/kg, les résultats de l'étude collaborative ont montré que la dilution des extraits d'échantillons avec des extraits d'échantillons vierges permet de quantifier des concentrations dépassant la gamme d'étalonnage. Une reproductibilité satisfaisante a été obtenue en quantifiant jusqu'à 1 428 µg/kg pour les AP individuels et jusqu'à 887 µg/kg pour la somme des paires d'isomères.
31. La méthode d'analyse «Détermination des AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux à base de plantes, y compris les tisanes, les compléments alimentaires à base de plantes, les fourrages et les aliments pour animaux par LC-MS/MS»¹² développée par le laboratoire de référence de l'UE pour les mycotoxines et les toxines végétales dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (EURL-MP) confirme et quantifie (par l'ajout d'un étalon à l'échantillon) les alcaloïdes pyrrolizidiniques suivants: échimidine, échimidine-N-oxyde, échinatine, échinatine-N-oxyde, érucifoline, érucifoline-N-oxyde, europine, europine-N-oxyde, héliosupine, héliosupine-N-oxyde, héliotrine, héliotrine-N-oxyde, indicine, indicine-N-oxyde, integerrimine, integerrimine-N-oxyde, intermédiaire, intermédiaire-N-oxyde, jacobine, jacobine-N-oxyde, jacoline, jacoline, lasiocarpine, lasiocarpine-N-oxyde, lycopsamine, lycopsamine-N-oxyde, monocrotaline, monocrotaline-N-oxyde, rétorsine, rétorsine-N-oxyde, rindérine, rindérine-N-oxyde, sénécionine, sénécionine-N-oxyde, sénéciphylle,

¹² Disponible à l'adresse suivante: https://www.wur.nl/nl/show/eurl-mp-method_002-pyrrolizidine-alkaloids-by-lc-msms-vs.htm

sénéciophylline-N-oxyde, sénécivernine, sénécivernine-N-oxyde, senkirkine, spartioïdine, spartioïdine-N-oxyde, trichodermine, usaramine et usaramine-N-oxyde. La méthode est applicable aux matières d'origine végétale dans la plage de concentration de 0 à 500 µg/kg. La limite de quantification (pour les différents AP) est de 5 µg/kg. La méthode est disponible pour l'analyse de 44 AP dans les matrices des denrées alimentaires et des aliments pour animaux. La méthode a été validée en interne pour les thés, les herbes séchées, les infusions, le cumin, les compléments alimentaires contenant des préparations botaniques ou du pollen, les produits à base de pollen et les matières premières pour aliments des animaux d'origine végétale. Les données de validation sous-jacentes ne sont pas accessibles au public, mais peuvent être obtenues sur demande. Des étalons de haute qualité sont disponibles dans le commerce auprès d'au moins 2 fournisseurs pour la quantification des AP entrant dans le champ d'application de la méthode.

32. La méthode «Détermination des alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) dans les matières végétales par SPE-LC-MS/MS» développée par le Bundesinstitut für Risikobewertung d'Allemagne¹³ analyse les AP suivants dans les matières végétales: échimidine (Em), échimidine-N-oxyde (EmN), érucifoline (Er), érucifoline-N-oxyde (ErN), europine (Eu), europine-N-oxyde (EuN), héliotrine (Hn), héliotrine-N-oxyde (HnN), intermédiaire (Im), intermédiaire-N-oxyde (ImN), jacobine (Jb), jacobine-N-oxyde (JbN), lasiocarpine (Lc), lasiocarpine-N-oxyde (LcN), lycopsamine (La), lycopsamine-N-oxyde (LaN), monocrotaline (Mc), monocrotaline-N-oxyde (McN), rétrorsine (Re), rétrorsine-N-oxyde (ReN), sénécionine (Sc), sénécionine-N-oxyde (ScN), sénéciophylline (Sp), sénéciophylline-N-oxyde (SpN), sénécivernine (Sv), sénécivernine-N-oxyde (SvN), senkirkine (Sk), trichodesmine (Td). La limite de quantification (LOQ) pour les différents AP se situe entre 1,7 et 6,4 µg/kg. Des normes de haute qualité des AP entrant dans le champ d'application de la méthode d'analyse sont disponibles dans le commerce.
33. La méthode d'analyse des AP dans le miel et les tisanes par UHPLC/MS/MS¹⁴, utilisée pour le contrôle officiel en Turquie, est une méthode analytique sensible pour la quantification de 28 AP (c'est-à-dire l'échimidine (Em), l'échimidine-N-oxyde (EmN), l'érucifoline-N-oxyde (Er) et l'eupopine (Eu)). échimidine (Em), échimidine-N-oxyde (EmN), érucifoline (Er), érucifoline-N-oxyde (ErN), europine (Eu), europine-N-oxyde (EuN), héliotrine (Hn), héliotrine-N-oxyde (HnN), intermédiaire (Im), intermédiaire-N-oxyde (ImN), jacobine (Jb), jacobine-N-oxyde (JbN), lasiocarpine (Lc), lasiocarpine-N-oxyde (LcN), lycopsamine (La), lycopsamine-N-oxyde (LaN), monocrotaline (Mc), monocrotaline-N-oxyde (McN), rétrorsine (Re), rétrorsine-N-oxyde (ReN), sénécionine (Sc), sénécionine-N-oxyde (ScN), sénéciophylline (Sp), sénéciophylline-N-oxyde (SpN), sénécivernine (Sv), sénécivernine-N-oxyde (SvN), senkirkine (Sk), trichodermine (Td)) dans le miel et la tisane. La méthode comprend une extraction acide et un nettoyage par extraction en phase solide (SPE) à l'aide d'un matériau échangeur de cations fort. La méthode a été validée avec succès pour le miel et les tisanes. La Limite de Quantification (LOQ) pour les différents AP se situe entre 2 et 3 µg/kg. Les taux de récupération de la plupart des AP sont compris entre 80 et 120 % pour les échantillons de miel, et entre 70 et 85 % pour les échantillons de tisane.
34. Les critères spécifiques suivants pour la méthode d'analyse de confirmation des AP dans les denrées alimentaires pourraient être examinés¹⁵

Récupération:

La récupération moyenne devrait se situer entre 70 et 120 %.

La récupération moyenne est la valeur moyenne des répliquats obtenus lors de la validation pour la détermination des paramètres de précision RSDr et RSDwR. Le critère s'applique à toutes les concentrations et à toutes les toxines individuelles.

Dans des cas exceptionnels, des récupérations moyennes en dehors de la fourchette ci-dessus peuvent être acceptables, mais elles doivent se situer entre 50 et 130 %, et uniquement lorsque les critères de précision pour RSDr et RSDwR sont respectés.

Précision

RSDr doit être ≤ 20 %.

RSDwR doit être ≤ 20 %.

RSDR doit être ≤ 25 %.

Ces critères s'appliquent à toutes les concentrations.

Si un laboratoire apporte la preuve que le critère RSDwR est respecté, il n'est pas nécessaire d'apporter cette

¹³ Disponible à l'adresse: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-pa-in-plant-material.pdf>

¹⁴ Disponible à l'adresse:

https://www.academia.edu/64360579/Quantitation_of_Pyrrolizidine_Alkaloids_in_Honey_and_Herbal_Teas_by_UHPLC_MS_MS_Application_Note?uc-sb-sw=2393958

¹⁵ La source des critères proposés est le règlement d'exécution (UE) 2023/2783 de la Commission du 14 décembre 2023 portant fixation des méthodes d'échantillonnage et d'analyse pour le contrôle des teneurs en toxines végétales des denrées alimentaires et abrogeant le règlement (UE) 2015/705 JO L, 2023/2783, 15.12.2023 ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2783/oj

preuve pour le critère RSDr, car la conformité au critère RSDwR garantit la conformité au critère RSDr. Les critères de précision s'appliquent à la fois à la somme et aux toxines individuelles.

Limite de quantification (LOQ)

Exigences en matière de LOQ pour les alcaloïdes pyrrolizidiniques individuels

dans le produit séché: ≤ 10 µg/kg

dans le produit liquide: ≤ 0,15 µg/kg

Méthodes d'échantillonnage

35. La contamination par les AP peut être non homogène en raison de la répartition inégale des parties de plantes dans un lot d'aliments pour animaux ou de denrées alimentaires. De même, les thés, les salades et les granulés de pollen sont également susceptibles d'être très hétérogènes en termes de contamination. La distribution des AP dans les thés secs peut être très inhomogène en raison de la variation de la distribution des particules végétales contenant des AP inhérents dans le mélange. Des échantillons relativement plus nombreux ou de plus grand volume seront probablement nécessaires pour ces aliments que pour les solides complexes tels que la viande et surtout les aliments liquides, tels que le lait, le miel et l'hydromel, pour lesquels on peut s'attendre à une contamination plus homogène au sein d'un lot.
36. Un échantillonnage adéquat sera donc essentiel. Les protocoles d'échantillonnage joueront un rôle crucial dans la précision avec laquelle les niveaux sont mesurés dans le large éventail d'aliments qui sont actuellement connus pour être sujets à la contamination. Il est probable qu'il faudra beaucoup plus d'expérience pratique avant que ne se dégagent des protocoles d'échantillonnage optimaux adaptés à différents aliments et à différents stades de fabrication. Les protocoles d'échantillonnage existants pour d'autres toxines naturelles telles que les mycotoxines devraient être suivis dans les protocoles d'échantillonnage pour les AP dans les produits en vrac et les produits de consommation. Les protocoles d'échantillonnage pour les AP pourraient initialement être basés sur ceux spécifiés pour les mycotoxines. Des informations sur l'échantillonnage des mycotoxines peuvent être obtenues dans la norme CXS 193-1995 du Codex Alimentarius¹⁶, dans laquelle des protocoles d'échantillonnage sont compilés pour plusieurs mycotoxines, mais pas pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux concernés par la contamination par les AP. Il convient donc de mettre au point des procédures d'échantillonnage spécifiques pour l'analyse des AP dans le thé, les infusions, le miel, les compléments alimentaires et les épices et, en ce qui concerne les aliments pour animaux, les fourrages et les fourrages grossiers ainsi que les aliments composés pour animaux contenant des produits à base de plantes.
37. Des recherches récentes menées par un groupe de travail coordonné par l'Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques (BfR) visaient à mettre au point une procédure d'échantillonnage représentative de la teneur en AP des lots d'herbes séchées de plus de 15 tonnes. Le fait que les herbes séchées, le thé et les infusions constituent une matrice à volume élevé, mais à poids relativement faible a été pris en compte. Les résultats de la recherche sont en cours de publication. La conclusion de la recherche est que pour l'échantillonnage de lots d'herbes séchées, de thés, d'infusions et d'épices moulues de 15 à 25 tonnes, un échantillon global de 4 kg composé de 50 échantillons élémentaires de 80 grammes offre le meilleur équilibre entre la représentativité et la faisabilité.
38. Dans l'UE, les mêmes procédures d'échantillonnage sont appliquées pour le contrôle des toxines végétales, y compris les alcaloïdes pyrrolizidiniques et les mycotoxines. Les procédures d'échantillonnage suivantes sont appliquées pour le contrôle des AP dans des lots de 15 à 25 tonnes :
 - herbes séchées, infusions (produits séchés), thés (produits séchés) et épices en poudre ainsi que des compléments alimentaires en vrac : 50 échantillons élémentaires de 80 grammes aboutissant à un échantillon global de 4 kg¹⁷. Pour les lots plus petits, il convient de prélever moins d'échantillons élémentaires (3 à 50).
 - épices: 100 échantillons élémentaires de 100 grammes pour un échantillon global de 10 kg¹⁸. Pour les lots plus petits, il convient de prélever moins d'échantillons élémentaires (5-100).
 - aliments pour animaux: pour les fourrages grossiers et les fourrages à faible densité (par exemple le foin), 25 échantillons élémentaires constituant un échantillon global d'au moins 1 kg; pour les autres fourrages grossiers et les aliments composés, 25 échantillons élémentaires constituant un échantillon global d'au

¹⁶ Disponible à l'adresse: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en>

¹⁷ Disponible à l'adresse: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/885/oj

¹⁸ Disponible à l'adresse: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

moins 4 kg¹⁹.

Il existe également une procédure d'échantillonnage spécifique pour le contrôle des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les compléments alimentaires vendus au détail ou dans des emballages individuels: 3-25 échantillons élémentaires en fonction de la taille du lot (nombre d'emballages individuels/de vente au détail), ce qui donne un poids d'échantillon global de 50 à 500 grammes²⁰.

Pour le contrôle des AP dans le miel, 10 échantillons élémentaires de 100 grammes ont été prélevés pour obtenir un échantillon global d'au moins 1 kg.

39. En Turquie, la méthode d'échantillonnage utilisée pour le contrôle officiel des AP dans les herbes séchées (bourrache, livèche, marjolaine, origan et autres) et les épices est basée sur la méthode d'échantillonnage pour le contrôle des mycotoxines dans les épices appliquée dans l'UE et en Turquie, c'est-à-dire 100 échantillons élémentaires de 100 grammes aboutissant à un échantillon global de 10 kg en vrac²¹. Pour les lots plus petits, il convient de prélever moins d'échantillons élémentaires (5-100), ce qui donne un poids total d'échantillon de 0,5 à 10 kg.

Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité de la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques, au cas où le poids de l'échantillon global est

- 3 kg ou moins, l'échantillon global est divisé en deux échantillons de laboratoire après mélange;
- plus de 3 kg, l'échantillon global est divisé en trois échantillons de laboratoire après le mélange. L'analyse des AP est effectuée séparément sur chaque échantillon de laboratoire et l'acceptation du lot est évaluée sur la base de la moyenne des échantillons de laboratoire.

40. Les principes suivants pour l'élaboration d'une méthode d'échantillonnage pour des tailles de lots typiques de 15 à 25 tonnes pourraient être discutés:

- pour les herbes séchées, le thé, les infusions, les épices en poudre et les compléments alimentaires en vrac (volume élevé, poids relativement faible): 50 échantillons élémentaires de 80 grammes aboutissant à un échantillon global de 4 kg. Pour les lots plus petits, il convient de prélever moins d'échantillons élémentaires (3 à 50).
- pour les épices, autres que les épices en poudre : 100 échantillons élémentaires de 100 grammes pour un échantillon global de 10 kg. Pour les lots plus petits, il convient de prélever moins d'échantillons élémentaires (5-100).
- pour les compléments alimentaires conditionnés au détail/individuellement, en cas de pertinence dans le commerce international, une procédure d'échantillonnage spécifique pour le contrôle des alcaloïdes pyrrolizidiniques pourrait être élaborée sur la base du nombre de conditionnements au détail/individuellement dans un lot.
- pour le miel: 10 échantillons élémentaires de 100 grammes pour un échantillon global d'au moins 1 kg.
- pour les aliments pour animaux de faible poids spécifique, tels que le foin et la paille, 25 échantillons élémentaires aboutissant à un échantillon global d'au moins 1 kg; pour les autres aliments pour animaux, tels que les fourrages grossiers et les fourrages autres que ceux de faible poids spécifique, et les aliments composés, 25 échantillons élémentaires aboutissant à un échantillon global d'au moins 4 kg.

Effets de la transformation des denrées alimentaires et des aliments pour animaux

41. Les AP devraient être stables au cours de la plupart des processus appliqués à la production de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux. L'élimination des graines et des mauvaises herbes récoltées en même temps que les matières premières réduira considérablement la teneur en AP 1,2-insaturés et en leurs N-oxydes. La présence d'AP dans les aliments et les compléments alimentaires tels que le pollen et le miel confirme la stabilité des AP au cours de la transformation des aliments. Cependant, on ne dispose pas de détails sur le taux de dégradation possible au cours de la transformation des aliments, à l'exception des données sur l'infusion du thé. Les AP 1,2-insaturés et leurs N-oxydes sont stables pendant l'infusion du thé.
42. Certaines informations sont disponibles sur le devenir des AP 1,2-insaturés et de leurs N-oxydes au cours de la production d'aliments pour animaux. La présence d'AP dans les aliments pour animaux montre que les AP 1,2-

¹⁹ Disponible à l'adresse: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/152/2022-06-28>

²⁰ Disponible à l'adresse: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

²¹ Disponible à l'adresse: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

insaturés et leurs N-oxydes sont relativement stables au cours de la production d'aliments pour animaux, bien que l'on manque de données fiables sur le taux de dégradation et les métabolites formés.

43. Il est clair qu'il faut davantage d'informations sur les effets de la transformation sur les AP.

Prévention et contrôle

44. Les pratiques de gestion se concentrent actuellement sur la minimisation de l'occurrence des mauvaises herbes contenant des PA 1,2-insaturés et leurs N-oxydes dans les aliments pour animaux et les denrées alimentaires. Les pratiques de gestion visant à prévenir et à réduire les niveaux d'AP 1,2-insaturés et de leurs N-oxydes dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux sont établies dans le Code d'usages du Codex Alimentarius pour la lutte contre les mauvaises herbes afin de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques (CXC 74-2014²²). De bonnes pratiques agricoles, des stratégies HACCP et de bonnes pratiques de fabrication doivent être mises en place pour éviter que des lots d'aliments contaminés par des AP n'entrent dans la chaîne alimentaire et ne se mélangent à des produits non contaminés.

45. Des Codes d'usages et/ou des lignes directrices et des recommandations spécifiques visant à réduire la présence d'AP ont été élaborés pour le thé, les infusions, les compléments alimentaires et les produits médicinaux d'origine végétale. Il s'agit par exemple du «Code of Practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in raw materials for tea and herbal infusions²³» élaboré par Tea and Herbal Infusions Europe, des «Guidelines and recommendations to reduce the presence of pyrrolizidine alkaloids in food supplements²⁴» élaborés par Food Supplements Europe, et «Guidelines for Good Agricultural and Wild Collection Practices for Medicinal and Aromatic Plants (GACP-MAP)²⁵» élaboré par EUROPAM, la European Herb Growers Association et le «Code of practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contaminations of medicinal products of plant origin²⁶».

46. La Turquie a élaboré plusieurs Codes d'usages ou lignes directrices pour la prévention des alcaloïdes pyrrolizidiniques:

- Code d'usages sur la prévention et l'atténuation de la contamination du thym (*Origanum* Spp.) par les alcaloïdes pyrrolizidiniques.²⁷
- Guide de mise en œuvre pour la prévention et l'atténuation de la contamination du cumin (*Cuminum Cyminum* L.) par les alcaloïdes pyrrolizidiniques.²⁸
- Guide de mise en œuvre pour la prévention et l'atténuation de la contamination de la menthe (*Mentha* Spp.) par les alcaloïdes pyrrolizidiniques.²⁹

47. On peut observer que tous les codes de pratique mentionnés aux articles 43 et 44 reflètent les mesures visées à la section 7. Évaluation de la nécessité de passer à l'action et section 8. Pratiques recommandées (axées sur la lutte contre les mauvaises herbes) de l'actuel *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014). Les mesures supplémentaires à prendre pour minimiser la présence d'AP dans le thé, les infusions, les compléments alimentaires, les herbes et les épices sont limitées. Toutefois, compte tenu de la pertinence de la présence d'AP dans le thé, les infusions, le miel, les compléments alimentaires, les herbes et les épices, il convient de mettre à jour le *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) en ce qui concerne les bonnes pratiques généralement applicables pour prévenir et réduire les AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, complétées par de bonnes pratiques pour le thé, les infusions, les compléments alimentaires, les herbes et les épices.

²² Disponible à l'adresse: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/codes-of-practice/en/>

²³ Disponible à l'adresse: https://thie-online.eu/files/thie/docs/2018-07-12_THIE_Code_of_Practice_PA_in_TEA-HFI_ISSUE_1.pdf

²⁴ Disponible à l'adresse: https://foodsupplementseurope.org/wp-content/themes/fse-theme/documents/publications-and-guidelines/Pyrrrolizidine_Guidelines-May2021.pdf

²⁵ Disponible à l'adresse: <https://www.europam.net/wp-content/uploads/2022/11/EUROPAM-GACP-2022.pdf>

²⁶ Disponible à l'adresse: <https://media.journals.elsevier.com/content/files/cop-revision-20090245.pdf>

²⁷ Disponible à l'adresse (en turc): https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Kekikte%20PA

²⁸ Disponible à l'adresse (en turc): https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Kimyon_Pyrrrolizidine_Alkoloid_Kontaminasyonunun_Kilavuz.pdf

²⁹ Disponible à l'adresse (en turc):

https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Nane_Pyrrrolizidine_Alkoloid_Kilavuzu.pdf

48. Cela pourrait se faire en actualisant légèrement la section 7 «Évaluation de la nécessité de passer à l'action et la section 8». Pratiques recommandées dans le Code actuel, avec des exemples plus concrets pour le thé, les infusions, les compléments alimentaires, les herbes et les épices.

Par ailleurs, le Code d'usages actuel, avec quelques mises à jour mineures dans les sections 7 et 8, pourrait être complété par des annexes spécifiques sur le thé, les herbes et les infusions, les compléments alimentaires et les épices. Une approche similaire a été suivie pour le *Code d'usages pour la prévention et la réduction de la contamination des céréales par les mycotoxines* (CXC 51-2003) avec des annexes séparées sur les mesures de prévention pour des mycotoxines spécifiques dans les céréales³⁰.

En ce qui concerne la présence d'AP dans le miel, en raison de la nature de l'activité apicole et des mesures de lutte contre les mauvaises herbes mentionnées dans le Code d'usages actuel, il se peut que ces mesures ne soient pas appropriées pour la prévention et la réduction de la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans le miel. En outre, le miel présente un risque inhérent d'alcaloïdes pyrrolizidiniques et la transformation du miel pourrait avoir une plus grande influence sur la présence de ces alcaloïdes que la transformation des autres denrées alimentaires affectées par la contamination par les alcaloïdes pyrrolizidiniques. Par conséquent, il pourrait être envisagé, le cas échéant, d'élaborer un Code d'usages distinct pour le miel.

Appel de données

49. Compte tenu des recommandations du JECFA, il convient de lancer un appel à données sur la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux. Afin d'obtenir des données d'occurrence comparables et fiables, il est important de définir les méthodes d'analyse à utiliser pour analyser les alcaloïdes pyrrolizidiniques et/ou de définir des critères de performance analytique spécifiques auxquels les méthodes d'analyse doivent se conformer pour garantir que les données sont obtenues avec des méthodes d'analyse présentant, par exemple, une sensibilité et une précision suffisantes. En outre, il est important de fournir des orientations sur la méthode d'échantillonnage afin de garantir que les données obtenues sont représentatives du lot échantillonné (voir § 38). En outre, il est important de déterminer si seules les données d'occurrence dans lesquelles les AP sont quantifiés individuellement peuvent être acceptées ou si les données d'occurrence exprimées en tant que somme d'alcaloïdes sont analysées. Dans le cas de l'analyse des AP individuels, il peut être utile de déterminer quels AP doivent au moins être analysés. Avant de lancer l'appel à données, il convient de discuter et de convenir des exigences analytiques minimales pour la soumission des données à la base de données GEMS/Aliments sur la base des informations contenues dans le présent document de travail (voir § 32).

³⁰ Disponible à l'adresse: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/codes-of-practice/en/>

APPENDICE II

PROPOSITION DE NOUVEAUX TRAVAUX SUR LA MISE À JOUR DU CODE D'USAGES DU CODEX ALIMENTARIUS POUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES EN VUE DE PRÉVENIR ET DE RÉDUIRE LA CONTAMINATION DES DENRÉES ALIMENTAIRES ET DES ALIMENTS POUR ANIMAUX PAR LES ALCALOÏDES PYRROLIZIDINIQUES (CXS 74-2014)**DOCUMENT DE PROJET
(Pour examen par le CCCF)****1) Objectif et champ d'application du projet**

L'objectif des nouveaux travaux proposé est de mettre à jour le *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes en vue de prévenir et de réduire la contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) en ce qui concerne les bonnes pratiques généralement applicables pour prévenir et réduire les AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, et de compléter le Code avec de bonnes pratiques pour des denrées alimentaires et des aliments pour animaux spécifiques, tels que le thé, les infusions, les compléments alimentaires, les herbes et les épices, le cas échéant dans des annexes séparées.

2) Pertinence et rapidité d'exécution

Les AP ont été évalués par le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA) de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), lors de sa quatre-vingtième réunion qui s'est tenue à Rome, en Italie, du 16 au 25 juin 2015. Les détails de l'évaluation peuvent être consultés dans la série sur les additifs alimentaires de l'OMS: 71-S2, Évaluation de la sécurité de certains additifs alimentaires et contaminants, Supplément 2: Alcaloïdes pyrrolizidiniques Disponible à l'adresse suivante: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve> . Le JECFA a conclu que la présence d'AP dans certains aliments était préoccupante.

3) Principaux aspects à considérer

Ces travaux porteront sur toutes les mesures pertinentes de prévention ou de réduction des AP aux différentes étapes de la chaîne alimentaire humaine et animale: production, récolte, stockage, transformation et distribution. Il portera également sur l'évaluation de la nécessité de passer à l'action, y compris l'identification des mauvaises herbes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques et qui présentent un risque pour la culture.

4) Évaluation au regard des critères d'établissement des priorités de travail

(a) **Protection des consommateurs du point de vue de la santé et des pratiques frauduleuses.** Pour protéger la santé des consommateurs, il convient de prévenir ou de réduire l'exposition aux AP. La mise à jour du Code d'usages existant, qui contient des recommandations à l'intention des gouvernements, des exploitants du secteur de l'alimentation animale et du secteur alimentaire, contribuera à empêcher l'entrée sur le marché de denrées alimentaires contaminées.

(b) **Diversification des législations nationales et obstacles apparents, en résultant ou potentiels, au commerce international. Actuellement, bonnes pratiques et législations.** Une mise à jour du Code d'usages existant est nécessaire pour garantir que les informations les plus récentes sur les pratiques recommandées pour la prévention et la réduction des AP sont disponibles pour tous les pays membres. Il permettra également aux exportateurs de garantir des niveaux réduits d'AP et d'aider au respect de toute LM qui pourrait être établie à l'avenir.

(c) **Champ d'application des travaux et établissement de priorités entre les différentes parties des travaux.**

La mise à jour du Code d'usages existant portera sur toutes les mesures pertinentes de prévention ou de réduction des AP aux différentes étapes de la chaîne alimentaire humaine et animale: production, récolte, stockage, transformation et distribution.

(d) **Travaux déjà entrepris par d'autres organisations internationales dans ce domaine.**

Des Codes d'usages et/ou des lignes directrices et des recommandations visant à réduire la présence d'AP ont été élaborés par des organisations sectorielles pour des aliments spécifiques (tels que le thé et les infusions, les compléments alimentaires et les herbes).

5) Pertinence par rapport aux objectifs stratégiques du Codex

- (a) **Objectif 1 Réagir rapidement aux problèmes actuels, naissants et cruciaux.** La mise à jour du Code d'usages pour la prévention ou la réduction des AP dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux répondra au besoin actuel d'orientations pour garantir la santé des consommateurs.
- (b) **Objectif 2 Élaborer des normes fondées sur la science et les principes de l'analyse des risques du Codex.** Ces travaux appliqueront les principes de l'analyse des risques dans la mise à jour du Code d'usages en utilisant les données scientifiques et les recommandations de la FAO/OMS et d'autres organismes d'experts reconnus pour soutenir une réduction de l'exposition des consommateurs aux AP.
- (c) **Objectif 3 Accroître les efforts en faisant en sorte que les normes du Codex soient reconnues et utilisées.** La mise à jour proposée du Code d'usages garantit que les informations sur les pratiques recommandées pour prévenir et réduire la présence d'AP sont constituées des meilleures pratiques actuelles et qu'elles seront accessibles à tous les pays membres, en particulier à ceux qui ont moins de ressources à consacrer à ce sujet.
- (d) **Objectif 4 Faciliter la participation de tous les membres du Codex tout au long du processus d'établissement d'une norme.** La mise à jour du Code d'usages dans le cadre de la procédure par étapes du Codex permettra à tous les membres du Codex de disposer d'informations sur les pratiques recommandées en matière de prévention et de réduction des AP dans les aliments destinés à la consommation humaine et animale.
- (e) **Objectif 5 Améliorer les systèmes et pratiques de gestion des travaux qui contribuent à la réalisation efficace et effective de tous les objectifs du Plan stratégique.** La mise à jour du Code d'usages contribuera à garantir l'élaboration et la mise en œuvre de systèmes et de pratiques de gestion du travail efficaces et efficaces en fournissant des orientations de base aux pays et aux producteurs afin d'éviter que les denrées alimentaires et les aliments pour animaux fortement contaminés par des AP ne soient mis sur le marché.

6) Informations sur la relation entre la proposition et d'autres documents existants du Codex

Cette proposition concerne une mise à jour du *Code d'usages pour la lutte contre les mauvaises herbes afin de prévenir et de réduire la contamination des aliments destinés à la consommation humaine et animale par les alcaloïdes pyrrolizidiniques* (CXC 74-2014) existant.

7) Identification de tout besoin de disponibilité d'avis scientifiques d'experts

Les AP ont été évalués par le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA) de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), lors de sa quatre-vingtième réunion qui s'est tenue à Rome, en Italie, du 16 au 25 juin 2015.

8) Identification de tout besoin de contribution technique à la norme de la part d'organismes externes

Actuellement, aucun besoin d'apport technique supplémentaire de la part d'organismes externes n'a été identifié.

9) Calendrier d'exécution des nouveaux travaux

Les travaux commenceront après la recommandation du CCCF et l'approbation de la Commission du Codex Alimentarius en 2024. L'achèvement des travaux est prévu pour 2028 ou plus tôt.

APPENDICE III**ORIGINAL LANGUAGE ONLY****Comments in reply to CL 2023/40-CF**

submitted by

*Canada, Chile, Egypt, Iraq, New Zealand, Türkiye, USA***Background**

1. This Appendix compiles comments received through the Codex Online Commenting System (OCS) in response to CL 2023/40-CF issued in September 2023. Under the OCS, comments are compiled in the following order: general comments are listed first, followed by comments on specific sections.

Explanatory notes on the Annex

2. The comments submitted through the OCS are hereby attached as **Annex I** and presented in table format.

GENERAL COMMENTS

COMMENT	MEMBER / OBSERVER
<p>Taking into account the recommendations from JECFA, it is appropriate to issue a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.</p> <p>Canada considers that before a call for data can be issued, the analytical requirements discussed in sentences 2-4 need to be determined and agreed upon. Canada does not currently have a testing method for pyrrolizidine alkaloids. Canada could support a call for data in the future if: 1) the reference methods identified in the discussion document are provided to all member states with supporting validation data; 2) high-quality standards are commercially available for compounds identified in the methods; 3) the Committee could agree to qualitative analysis of other pyrrolizidine alkaloids. However, it would take a number of years before occurrence data could become available for commercial foods sold in Canada.</p> <p><i>Agree to elaborate a document defining the minimum requirements to which occurrence data have to comply with for submission to the GEMS/Food database for consideration by CCCF17 in view of issuing a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.</i></p> <p>Canada believes consensus must be reached on analytical considerations prior to any issuance of a call for data. Canada further supports these considerations being taken into account when data is submitted to the GEMS/Food database.</p> <p><i>To consider if new work should be proposed on an update of the Codex Alimentarius Code of practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed (CXC 74-2014) or if the EWG should revise the discussion paper for consideration by CCCF17.</i></p> <p>Canada supports the update of CXC 74-2014 (COP for pyrrolizidine alkaloids), if other members feel such an update is warranted. While Canada notes the reference to a number of Codes of Practice in para. 29, it is unclear how and which sections of the COP would be updated and if new information is available in some of those other COPs, if that information supports updating/re-writing of CXC 74-2014 rather than adding an annex with the new information. The discussion document may benefit in describing how and why the COP should be updated.</p> <p>Canada believes the proposal for new work could better explain how and why the COP requires updating.</p>	<p>Canada</p>
<p>Chile agradece la oportunidad de presentar observaciones sobre las recomendaciones relativas a las medidas dirigidas a hacer un seguimiento de la gestión de los riesgos asociados a los alcaloides de pirrolizidina</p> <p>Al respecto, Chile quisiera comentar lo siguiente:</p>	<p>Chile</p>

<p>- Respecto a considerar si en el Apéndice I del documento de debate CX/CF 23/16/11 se proporcionan suficientes datos/información que respalden las recomendaciones que figuran en el párrafo 33 relativas a la actualización del Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos con alcaloides de pirrolizidina (CXC 74-2014); Chile considera que existe información suficiente y robusta como para proceder con lo propuesto, es decir, actualizar el Código de Prácticas mencionado. Esta actualización sin duda proporcionará los medios que permitirán a países exportadores como Chile garantizar niveles reducidos de alcaloides de pirrolizidina.</p> <p>Respecto a la propuesta relativa al nuevo trabajo del Apéndice II, Chile no tiene observaciones que compartir.</p> <p>- Chile está de acuerdo con establecer un GTE que actualice el Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos con alcaloides de pirrolizidina (CXC 74-2014) con miras a su examen por el CCCF, en su 17.ª reunión (2024).</p>	
<p>Egypt agrees on discussion paper in Appendix I of CX/CF 23/16/11</p> <p>Egypt agrees to establish EWG to update the cop</p> <p>In case the discussion paper provides sufficient grounds to proceed with the new work</p>	Egypt
<p>Agree with no comments.</p>	Iraq
<p>New Zealand would like to thank the Chair of the EWG for drafting the discussion paper and the project document on pyrrolizidine alkaloids.</p> <p>New Zealand does not have any comments on the discussion paper and the proposal for new work. Furthermore New Zealand supports the establishment of an EWG to update the CoP for weed control to prevent and reduce PAs contamination in food and feed (CXC 74-2014) for consideration by CCCF17 (2024).</p>	New Zealand
<p>Türkiye would like to thank the EWG members that contributed to the preparation of the discussion paper on pyrrolizidine alkaloids (PAs) for their contributions</p> <p>Türkiye produces and exports many foods that are at risk of PAs. Türkiye ranks first in the production and export of cultivated Oregano (<i>Origanum onites</i>), which is likely to contain PAs due to weed contamination. Türkiye also ranks in the top three in the world in the number of beehives and the amount of honey production and produces other beekeeping products such as pollen. Due to its rich vegetation, various plants used as ingredients in the production of many foods, especially food supplements, are cultivated. Tea, which has a high consumption amount, is produced. It has an important place in the world in terms of bovine and ovine livestock and fishery products.</p> <p>In our country, a large number of studies are being carried out starting from primary production with the receipt of feedback on the risk of PAs in food. Some of these are;</p> <ul style="list-style-type: none"> - A research was conducted to identify and control weeds in oregano fields which culturally produced and reported in 2016. - A project was carried out to determine the frequency of weeds in oregano fields, their interference with the oregano product according to their vegetative development and to determine the PAs levels in weeds and was completed in 2019. 	Türkiye

<ul style="list-style-type: none"> - Within the scope of the Integrated Control Crop Management (ICCM) program, support was given to farmers who had adopted good manufacturing practices in oregano fields, and PA analyses were carried out on samples taken from the production areas of farmers who had successfully completed the programme. The statistical evaluation of the results of the programme, which started in 2023, is ongoing. - Guidance documents for the prevention, minimisation and elimination of PAs risk have been prepared for oregano, cumin and mint. - A monitoring program was started in 2023 covering the entire geography of Türkiye to monitor the current level of PAs risk in honey. - A monitoring program was started in 2023 to monitor the current level of PAs risk in tea and some herbal infusions. - Scientific Opinion on the Results of the Monitoring Program for Pyrrolizidine Alkaloids in Oregano and the Risk to Public Health has been published. <p>Türkiye would be pleased to share its experience, knowledge and data and to take an active role in the implementation of this study. In this context, we hope that our comments on the discussion paper will be useful.</p>	
<p><i>JECFA calculated MOEs between the BMDL of 182 µg/kg bw per day and mean and high-percentile (90th, 95th or 97.5th, depending on the study) chronic exposure estimates for children and adults from consumption of honey and tea, separately. As several national estimates of dietary exposure were available for each food, MOEs were calculated using a range from the lowest lower-bound mean or high-percentile dietary exposure to the highest upper-bound mean or high-percentile dietary exposures. This range takes into account the uncertainty in measurements of 1,2-unsaturated PAs and their N-oxides and the variability in their concentrations and national estimates of food consumption.</i></p> <p>In other risk assessment studies, different BMDL values are used in MOE calculation. There is a need to explain how the value of 182 µg/kg bw per day used by JECFA was determined. In the risk assessment study conducted on PAs in our country, the BMDL10 value of 237 µg/kg bw per day, which is also used by EFSA, was used.</p> <p>The comparison value used in the interpretation of the calculated MOE values should be clearly stated.</p>	
<p><i>Proper sampling will, therefore, be critical. Sampling protocols will play a crucial role in the precision with which the levels of are measured in the wide range of foods that are currently known to be subject to contamination. It seems likely that significantly more practical experience will be required before optimum sampling protocols emerge that are suitable for different foods and foods at different stages of manufacture Existing sampling protocols for other natural toxins such as mycotoxins should be followed in sampling protocols for PAs in bulk commodities and in consumer products. Sampling protocols for PAs could initially be based on those specified for mycotoxins. Information on sampling for mycotoxins can be obtained from Codex Alimentarius standard CXS 193-1995⁶, in which sampling protocols are compiled for several mycotoxins.</i></p> <p>We believe that the most important part of this study was the establishment of the sampling method. Although it is considered a correct approach to base sampling method on mycotoxins because of the similarity in heterogeneous distribution, our studies show that the variance may be much higher for PAs. In Codex Standard For Dried Oregano, the level for foreign matter is 0.1%. In our studies, total PAs in a weed was found to be about 2×10^6 µg/kg. If even a small portion of this weed contaminates a food batch, homogenous distribution will not be possible, so even if the batch complies with the standards, the probability of rejection due to sampling method will be high. Therefore, it would be a better approach to initiate a study on the sampling method for PAs.</p>	
<p><i>Given the relevance of the presence of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal infusions, honey, food supplements and herbs and spices it is appropriate to update the Codex Code of Practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed</i></p>	

(CXC 74-2014) as regards the good practices generally applicable to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloids in food and feed supplemented with good practices for specific foods and feeds.

Türkiye supports the work on updating CXC 74-2014. However, due to the nature of beekeeping activity, it is considered that the terminology of "weed control" for honey will not be correct and it is considered that it would be appropriate to prepare a separate Code of Practice for honey. In our studies, it is understood that PAs risk is higher in honeys that have high pollen content and consist of many different types of pollen. In honey standards and our national honey legislation, it is stated that pollen is a part of honey and cannot be removed from honey except filtered honey. For this reason, it is considered that the study to be carried out for honey should be handled separately from the study to be carried out for other foods, which will accelerate the study. It is also understood that a Code of Practice will not be prepared for foods with an inherent risk of PAs. Considering that processing is also a part of the Code of Practice, it should be discussed to adopt a new work on the development of CoP for these foods. With this work, it would be appropriate to focus on foods with PAs risk due to weed contamination.

PARAGRAPH 32

In Türkiye, the evaluation is conducted for the total PAs level on the basis of the following PA toxins. In the studies we conducted, certain PAs toxins were found to be present at high levels in weeds, predominantly.

— intermedine/lycopsamine, intermedine-N-oxide/lycopsamine-N-oxide, senecionine/senecivernine, senecionine-N-oxide/senecivernine-N-oxide, seneciophylline, seneciophylline-N-oxide, retrorsine, retrorsine-N-oxide, echimidine, echimidine-N-oxide, lasiocarpine, lasiocarpine-N-oxide, senkirkine, europine, europine-N-oxide, heliotrine and heliotrine-N-oxide

and the following additional 14 pyrrolizidine alkaloids known to co-elute with one or more of the above identified 21 pyrrolizidine alkaloids, making use of certain currently used analytical methods:

— indicine, echinatine, rinderine (possible co-elution with lycopsamine/intermedine), indicine-N-oxide, echinatine-N-oxide, rinderine-N-oxide (possible co-elution with lycopsamine-N-oxide/intermedine-N-oxide), integerrimine (possible co-elution with senecivernine/senecionine), integerrimine-N-oxide (possible co-elution with senecivernine-N-oxide/senecionine-N-oxide), heliosupine (possible co-elution with echimidine), heliosupine-N-oxide (possible co-elution with echimidine-N-oxide), spartioidine (possible co-elution with seneciophylline), spartioidine-N-oxide (possible co-elution with seneciophylline-N-oxide), usaramine (possible co-elution with retrorsine), usaramine N-oxide (possible co-elution with retrorsine N-oxide).

Agree to elaborate a document defining the minimum requirements to which occurrence data have to comply with for submission to the GEMS/Food database for consideration by CCCF17 in view of issuing a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.

Türkiye support the development of documentation for minimum requirements for occurrence data. However, in our studies, high levels of PAs were detected even in products conforming to standards and harvested from fields where good manufacturing practices are applied due to weeds containing high PAs (2×10^6 µg/kg) and uncertainty in sampling method.

In the document to be prepared, in addition to the methods of analysis, it would be appropriate to determine the criteria for sampling method and good manufacturing practices.

To consider if new work should be proposed on an update of the Codex Alimentarius Code of practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed (CXC 74-2014) or if the EWG should revise the discussion paper for consideration by CCCF17.

<p>We support the new work on the update of the CXC 74-2014. However, it would be appropriate to clarify the scope of the work and the foods to be covered first. We consider that it would be more efficient to start the work from foods at risk of PAs due to weed contamination.</p> <p>We support the establishment of an EWG and would like to share on our experience.</p>	
<p>The U.S. suggests that the EWG further develop the discussion paper for CCCF17. Specifically, the discussion paper should elaborate what information is available on mitigation of pyrrolizidine alkaloids (PAs) in specific foods. Given the JECFA report, honey and tea should be the highest priority; information on potential mitigation methods for herbal infusions, food supplements, and herbs and spices is also of interest. Information that could be presented in the revised Discussion Paper at CCCF17 could include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information available from the published literature and other COPs on mitigation methods and their effectiveness. • Steps that can be taken spanning the food production process - - including production, harvesting, storage, processing and distribution - - to reduce or prevent PA contamination. <p>Amending the discussion paper is in line with the conclusion of CCCF16, i.e., “the EWG [will] prepare a revised paper based on the comments received in response to the CL for consideration by CCCF17.”</p> <p>Response to paragraph 2(iii).</p> <p>With regard to the request to provide input on minimum requirements (CL 2023/40-CF), as well as Recommendation 33-d in CX/CF 23/16/12, “to establish an EWG to prepare a document defining the minimum requirements,” the United States agrees that the EWG can consider the issue of minimal data requirements that would be applicable for addressing future work on PAs. Any data requirements proposed by the EWG should be discussed when CCCF17 considers whether to issue a new Call for Data.</p> <p>However, before requesting a Call for Data, the EWG should consider for what purpose new data are being requested; e.g., is this to support the proposed Code of Practice revisions or for new work (which has not yet been discussed in CCCF) such as the establishment of MLs? It is important to note that there may be different data requirements for different purposes, e.g., higher LOQ results may be acceptable for informing work on mitigation in the COP. The Committee should also consider the data requirements in light of the broader discussions of data requirements in Calls for Data in the Guidance on Data Analysis for Development of Maximum Levels for Improved Data Collection EWG (see CX/CF 23/16/12).</p> <p>Given the challenges of analyzing PA data articulated by JECFA (2020), including questions concerning individual versus summation approaches for analysis, stability/extractability of analytes, lack of analytical standards, and lack of validated methods, it may be helpful for CCCF to consult with CCMAS on minimum analytical requirements.</p>	<p>USA</p>

APPENDICE IV**Liste des participants****PRÉSIDENT**

Frans Verstraete
Commission européenne
Union européenne

ARGENTINE

Martín Fernández
Instituto Nacional de Alimentos - ANMAT

Silvana Ruarte
Instituto Nacional de Alimentos - ANMAT

AUSTRALIE

Matthew Joseph O'Mullane
Food Standards Australia New Zealand

BELGIQUE

Christine Vinkx
FPS Health, Food Chain Safety and Environment

BRÉSIL

Larissa Bertollo Gomes Porto
ANVISA

CANADA

Carla Hilts
Health Canada

Elizabeth Elliott
Health Canada

CHINE

Wu Yongning
National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Yi Shao
China National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Shuang ZHOU
National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Dawei CHEN
Chine

ÉQUATEUR

Saul Flores
Agencia de Regulación y Control Fito y Zoonosanitario –
AGROCALIDAD

INDE

Vivek Babu CS
CSIR-Central Food Technological Research Institute (CSIR-
CFTRI)

INDONÉSIE

Yeni Restiani
Indonesian Food and Drug Authority

Standar Pangan Segar
National Food Agency

JAPON

Tetsuo Urushiyama
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Yoshiyuki Takagishi
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Tomoaki Miura
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Kei Iwata
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

MALAISIE

Shazlina Mohd Zaini
Ministry of Health

Ms. Rodiyah Mohamed
Ministry of Health

Ahmad Faizal Abdull Razis
Universiti Putra

MEXIQUE

Tania Daniela Fosado Soriano
Secretaría de Economía

PAYS-BAS

Nikki Emmerik
Ministry of Health, Welfare and Sport

Zihui Chen
National Institute for Public Health and the Environment
(RIVM)

NOUVELLE-ZÉLANDE

Jeane Nicolas
Ministry for Primary Industries, New Zealand Food

Fiapaipai Ruth Auapaau
Ministry for Primary Industries

POLOGNE

Ewelina Kowalczyk
National Veterinary Research Institute

RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Republic of Korea/Codex Secretariat
Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs

Yeon Ju Kim
Ministry of Food and Drug Safety

ARABIE SAOUDITE

Mohammed A Beneid
Saudi Food and Drug Authority

SINGAPOUR

Er Jun Cheng
Singapore Food Agency

Leau Yu Lee
Singapore Food Agency

AFRIQUE DU SUD

Juliet Masuku
Department of Health

SUÈDE

Nurun Nahar
Swedish Food Agency

TURQUIE

Bengi Akbulut Pınar
Ministry of Agriculture and Forestry

Sinan Arslan
Ministry of Agriculture and Forestry

ROYAUME-UNI

Craig Jones
Food Standards Agency

Holly Howell-Jones
Food Standards Agency

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Anthony Adeuya
US Food and Drug Administration

Lauren Posnick Robin
US Food and Drug Administration

Eileen Abt
US Food and Drug Administration

Quynh-Anh Nguyen
US Food and Drug Administration

ORGANISATIONS INTERNATIONALES**ORGANISATION INTERNATIONALE DU COMMERCE DES
ÉPICES**

Shannen Kelly

THIE | Tea & Herbal Infusions Europe

Farshad La-Rostami
Maximilian Wittig