



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-sixième session

13-17 février 2023

Portland, Oregon (États-Unis d'Amérique)

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL PHYSIQUE SUR LES CRITÈRES ET PROCÉDURES POUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION EN CAS DE TRANSFERT ACCIDENTEL OU INÉVITABLE DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, DE L'ALIMENTATION ANIMALE À L'ALIMENTATION HUMAINE D'ORIGINE ANIMALE

(Préparé par le groupe de travail physique présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada)

INTRODUCTION

1. Un groupe de travail physique (GTP) présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada s'est tenu afin d'affiner le document de travail sur les exigences ou critères possibles concernant la définition de niveaux de tolérance (niveaux d'action) pour les composés dans les tissus/produits comestibles en cas de transfert inévitable ou accidentel de médicaments vétérinaires autorisés, de l'alimentation animale à l'alimentation humaine d'origine animale, en se servant de la nicarbazine dans le cadre d'une étude pilote (Annexe I).

PROCESSUS DE TRAVAIL: PARTICIPATION ET MÉTHODOLOGIE

2. Ont participé au GTP plusieurs pays et organisations Membres, ainsi que des observateurs.
3. Les Présidents du GTP ont débattu du dernier projet de document de travail partagé dans le cadre du document CX/RVDF 23/26/8. Conformément au mandat du GTP, le document contenait les critères proposés pour établir des niveaux d'action, une proposition de procédure ainsi qu'une étude pilote estimant les niveaux d'action pour le transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans les œufs de poule. Plusieurs observations ont été formulées à l'égard de ce projet de document. Elles sont incluses dans les documents CX/RVDF 23/26/8 Add. 1, CRD6, CRD9 et CRD12.
4. Sur la base de ces observations, les Présidents du GTP ont préparé un document révisé, fourni en annexe du présent rapport pour examen par les Membres et observateurs du Codex lors de la vingt-sixième session du CCRVDF.

RÉSUMÉ DES DISCUSSIONS

5. Le Président du GTP a fourni une vue d'ensemble du document et il a passé en revue les neuf questions posées au sein du document de travail inclus dans le document CX/RVDF 23/26/8. Voici les principaux points abordés dans le cadre de la discussion:
 - a. En ce qui concerne les observations formulées à l'égard des critères généraux, le groupe de travail, après une longue discussion, est convenu de supprimer le critère n° 4 en raison de sa redondance. Des modifications ont été apportées au critère n° 2 afin de préciser que la source de transfert ne devrait pas découler de la mauvaise utilisation d'un médicament vétérinaire.
 - b. En raison d'avis divergents, l'inclusion d'une option visant à utiliser des niveaux de transfert par défaut d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux a été longuement débattue. Tout en reconnaissant qu'il était préférable de procéder à des enquêtes sur les niveaux réels de transfert d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux, plusieurs Membres ont constaté que les

informations disponibles n'étaient pas forcément exhaustives, et ils ont soutenu l'utilisation de faibles niveaux de transfert par défaut pour estimer les niveaux d'action afin de pallier de manière pragmatique l'absence de meilleures données. Le GTP est convenu de proposer ces deux choix en tant que considérations à prendre en compte, plutôt qu'en tant qu'options. Cependant, la section dédiée aux valeurs par défaut de transfert de X % a été conservée entre crochets en vue d'une discussion ultérieure lors de la séance plénière.

- c. Une considération supplémentaire a été ajoutée en rapport avec l'importance de la qualité des données prises en compte sur la base de la requête d'un Membre.
- d. La nécessité de demander l'avis du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) sur la sécurité sanitaire du niveau d'action proposé pour le consommateur a aussi fait l'objet d'une discussion. La contribution supplémentaire du transfert vers des résidus dans les produits comestibles est faible. Certains Membres ont donc suggéré que le Comité utilise l'AJMT pour estimer cette contribution supplémentaire, tandis que d'autres ont proposé de conserver les pratiques actuelles pour demander l'avis du JECFA sur l'exposition par voie alimentaire.
- e. Le point 3 e) a été ajouté pour préciser les actions que le CCRVDF devrait entreprendre lorsque des informations manquent pour permettre le recours à l'AJMT par le JECFA et lorsque d'autres approches pourraient être utilisées pour déterminer l'évaluation de l'exposition.
- f. En ce qui concerne les éventuelles considérations supplémentaires, une organisation membre a suggéré d'inclure les aspects liés aux risques émanant du développement d'une résistance aux antimicrobiens dans le cadre de l'examen des composés pour ces travaux.
- g. Une question a été soulevée à propos de la formalisation de l'approche proposée pour la définition des niveaux d'action, à condition qu'elle soit acceptée par la vingt-sixième session du CCRVDF. Le Président a suggéré que l'approche proposée soit ajoutée en tant qu'annexe à la section Principes d'analyse des risques appliqués par le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments du Manuel de procédure. Le GTP est convenu de poursuivre cette discussion lors de la séance plénière.

CONCLUSIONS

6. Le GT a achevé ses travaux conformément à son mandat. Les résultats sont présentés dans le document de travail figurant à l'Annexe I.
7. La proposition de niveaux d'action mise en avant dans le document de travail vise à fournir une approche pragmatique de l'établissement des niveaux d'action. Lorsqu'ils sont satisfaits, les critères proposés (décrits dans le document de travail) étayent l'estimation des niveaux d'action tout en préservant la protection du consommateur. Le recours à cette approche confirme qu'un transfert inévitable ou accidentel de médicaments vétérinaires d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux a lieu et entraîne parfois la présence de résidus détectables dans les produits pour lesquels aucune LMR n'est fixée à l'heure actuelle.

RECOMMANDATIONS

8. Les Membres et observateurs du Codex sont invités à examiner:
 - i. l'approche proposée pour l'établissement de niveaux d'action, telle que présentée dans l'annexe I – Partie I pour recueil d'observations et examen par la vingt-sixième session du CCRVDF;
 - ii. une étude pilote qui se sert des résidus de nicarbazine dans les œufs de poule, telle que présentée dans le document de travail (CX/RVDF 23/26/8), et illustre l'approche proposée pour l'estimation des niveaux d'action, telle que présentée dans l'annexe I – Partie II, afin de fournir des informations permettant d'étayer les observations sur l'approche proposée.

PROPOSITION D'APPROCHE POUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION CONCERNANT LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS ISSUS D'ANIMAUX NON CIBLES, RÉSULTANT DU TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS L'ALIMENTATION DESTINÉE À DES ANIMAUX NON CIBLES

Introduction

Des niveaux d'action pour la présence inévitable et accidentelle de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles ayant été exposés au transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale seront établis sur la base d'une évaluation scientifique des risques.

DÉFINITIONS

Niveau d'action: Niveau acceptable de résidu de médicament vétérinaire dans un produit alimentaire d'origine animale, produit à partir d'une espèce animale non cible, établi de manière à tenir compte du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.

Facteur de transfert (TF): Ratio entre le résidu de médicament vétérinaire dans le tissu ou le produit concerné (graisse/peau, muscle, foie, rognons, lait ou œufs) et le médicament vétérinaire présent dans l'alimentation.

Transfert inévitable et accidentel de médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles: Présence d'un médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles, causée par la fabrication antérieure d'aliments médicamenteux au moyen des mêmes équipements et après une ou plusieurs procédures d'atténuation (par exemple, rinçage, séquençement ou nettoyage physique).

Critères généraux sur l'approche proposée

1. Les niveaux d'action pour le transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des animaux non cibles vers l'alimentation humaine devraient uniquement servir de base lorsque le cadre défini dans le Code d'usages du Codex pour une bonne alimentation animale (CXC 54-2004), les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et l'analyse des dangers – points critiques pour leur maîtrise (HACCP) minimise le transfert des médicaments vétérinaires.
2. Les niveaux d'action devraient servir uniquement à couvrir des situations dans lesquelles de faibles niveaux de résidu de médicaments vétérinaires homologués sont détectés de manière systématique par une autorité nationale dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque les études menées par ladite autorité nationale confirment que la source provient d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale, et n'est pas due à une mauvaise utilisation.
3. Des niveaux d'action pour les animaux non cibles devraient être établis uniquement lorsque l'usage des médicaments vétérinaires est autorisé dans une classe d'animaux cible.
4. Les résidus dans les aliments résultant d'un usage autorisé ou homologué du médicament vétérinaire ainsi que les résidus dans les aliments résultant du transfert inévitable et accidentel du médicament vétérinaire dans l'alimentation animale ne devraient pas entraîner une exposition dépassant la valeur sanitaire de référence (VSR) du Codex établie pour ledit médicament vétérinaire.
5. Les niveaux d'action devraient uniquement être établis pour les résidus de médicaments vétérinaires qui répondent à des limites maximales de résidus (LMR) définies par le Codex (ou recommandées par le JECFA).
 - a) Aucun niveau d'action ne devrait être établi pour les médicaments vétérinaires pour lesquels le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) n'a pas été en mesure de définir de valeur sanitaire de référence (VSR) ou de recommander de LMR en raison de préoccupations particulières liées à la santé humaine ou de données toxicologiques inappropriées.

6. Les facteurs de transfert (TF) peuvent être utilisés pour estimer la concentration de résidus dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles.
7. Les niveaux d'action devraient reposer sur la quantité inévitable et accidentelle de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des animaux non cibles après des étapes d'atténuation appropriées (par exemple, rinçage, séquençement ou nettoyage physique), à la suite de la fabrication d'aliments pour animaux contenant la concentration maximale autorisée de médicaments pour la classe d'animaux cible.
8. Des méthodes d'analyse devraient être disponibles pour le produit comestible pour lequel des niveaux d'action sont proposés.

Procédure

1. Il conviendrait de suivre les quatre étapes ci-après afin de définir les niveaux d'action pour les résidus de médicaments vétérinaires détectés dans les aliments d'origine animale et découlant d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés à des animaux non cibles, sur la base des Lignes directrices sur l'application de l'évaluation des risques en matière d'aliments pour animaux (CAC/GL 80-2013) et d'approches d'évaluation des risques.

Étape 1. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux

Étape 2. Estimations de niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires d'origine animale

Étape 3. Niveaux d'action

Étape 4. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains

2. Le CCRVDF effectuera l'**étape 1**, l'**étape 2** et l'**étape 3**. Pour l'**étape 4**, le CCRVDF pourra demander au JECFA de mener une évaluation appropriée de l'exposition, reposant sur le niveau d'action proposé établi lors de l'**étape 3**.
3. Lorsqu'il demandera cette évaluation de l'exposition auprès du JECFA dans le cadre de l'**étape 4**, le CCRVDF devrait:
 - a) fournir au JECFA le ou les niveaux d'action proposés dans le ou les produits applicables, définis lors des **étapes 1 à 3**, ainsi que toute donnée susceptible de faciliter l'évaluation de l'exposition;
 - b) demander au JECFA de réaliser une évaluation de l'exposition qui prenne en considération l'exposition issue du ou des niveaux d'action proposés ainsi que les sources d'exposition émanant de l'usage ou des usages autorisés du médicament vétérinaire;
 - c) demander au JECFA d'estimer un ratio MR:TR approprié, sur la base des ratios MR:TR établis dans les espèces animales cibles, en mettant en application les facteurs de sécurité sanitaires requis si un ratio résidu marqueur/résidu total (MR:TR) n'était pas disponible pour le ou les produits affectés;
 - d) demander au JECFA si l'exposition découlant des résidus présents dans les aliments qui proviennent de l'usage intentionnel du médicament vétérinaire ainsi que des résidus présents dans les aliments qui résultent du ou des niveaux d'action proposés dépasse la valeur sanitaire de référence (VSR) du Codex établie.
 - e) Dans les cas où aucune donnée radiomarkée sur les résidus n'est disponible pour déterminer un ratio MR:TR, le CCRVDF demandera au JECFA de mener une évaluation de la marge d'exposition (ME) tenant compte de l'exposition par voie alimentaire provenant des LMR établies et du niveau d'action proposé. Si le CCRVDF détermine que la ME est suffisamment grande, il procédera à l'établissement du niveau d'action proposé.
4. Les données telles que celles liées au transfert et au suivi des résidus, émanant de publications scientifiques évaluées par les pairs et/ou précédemment examinées par des autorités de réglementation, peuvent servir à définir des niveaux d'action pour les résidus dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles, provenant du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles.

5. Les données de suivi des résidus émanant d'une autorité nationale, y compris les données de retraçage démontrant que les résidus proviennent du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles, devraient être mises à la disposition du CCRVDF qui pourra alors utiliser ces données pour proposer un niveau d'action dans le cadre de l'étape 3.
6. Des données solides et de bonne qualité sont nécessaires pour garantir que les niveaux d'action sont représentatifs du transfert inévitable et accidentel à l'échelle mondiale. Le CCRVDF peut tenir compte des points suivants lors de l'évaluation des données:
 - a. Les données prouvent-elles qu'un transfert inévitable et accidentel se produit même si les étapes d'atténuation sont respectées (par exemple, rinçage, séquencement)?
 - b. Les données prouvent-elles que le transfert inévitable et accidentel de concentrations du médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles entraîne la présence de résidus dans les produits comestibles issus d'espèces non cibles?
 - c. Les données sont-elles représentatives des diverses formulations du médicament vétérinaire disponible dans le monde entier?
 - d. Les données sont-elles représentatives des pratiques de mélange des aliments pour animaux mises en place dans le monde entier?
7. Les détails des quatre étapes générales visant à définir les niveaux d'action pour les résidus de médicaments vétérinaires détectés dans les aliments d'origine animale et découlant d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés à des animaux non cibles sont présentés ci-après.

Étape 1: Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux

- a) Le transfert de médicaments vétérinaires présents dans les aliments ou les ingrédients pour aliments destinés à des animaux non cibles sera identifié.
- b) Les niveaux d'exposition anticipés pour les animaux non cibles seront estimés, en tenant compte des points suivants:
 - [taux de transfert hypothétiques de x % de la dose la plus élevée autorisée pour le médicament vétérinaire dans les aliments destinés à des animaux cibles (par exemple, x % = 1 %, 2,5 %, 3 % ou 5 %); et
 - concentration attendue de transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments non médicamenteux destinés aux animaux, définie par les usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication (par exemple, concentration maximale observée, concentration médiane ou concentration au 95^e centile de transfert de médicament vétérinaire détecté selon des études sur l'alimentation animale ou des usines d'aliments pour animaux).]

Étape 2: Estimations de niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires d'origine animale

a) Calcul des facteurs de transfert (TF)

Le transfert potentiel d'un médicament vétérinaire de l'alimentation animale à l'alimentation humaine peut être estimé grâce au calcul des TF s'appuyant sur des études appropriées en rapport avec le nourrissage d'animaux non cibles au moyen d'aliments contenant ledit médicament vétérinaire à des niveaux proches du transfert inévitable et accidentel (par exemple, alimentation, gélule administrée oralement).

Les TF se calculent comme suit:

$$TF = \frac{\text{niveau de résidus dans les produits comestibles d'origine animale (lait, œufs ou tissus) (poids humide), exprimé en mg/kg}}{\text{niveau de transfert de médicament vétérinaire dans la ration alimentaire totale (poids sec), exprimé en mg/kg}}$$

Remarques:

- Le niveau le plus élevé de résidu dans le tissu animal individuel sera utilisé dans les calculs de TF. En l'absence de données sur le résidu le plus élevé, le résidu moyen sera utilisé.
- Si les niveaux de résidu sont inférieurs à la limite de quantification (LQ) de la méthode d'analyse et supérieurs à la limite de détection (LD) de la méthode d'analyse, le TF sera calculé de la manière suivante: $LQ \div \text{concentration dans l'alimentation animale}$.
- Dans le cas où les niveaux de résidu inférieurs à la LQ sont utilisés si les valeurs de résidu se trouvent entre la LD de la méthode d'analyse et la LQ, alors que les valeurs de résidu sont inférieures à la LD, les données ne seront pas utilisées.
- S'il existe plusieurs études sur l'alimentation d'une espèce animale spécifique, les études présentant le médicament vétérinaire aux concentrations les plus représentatives du niveau de transfert devront être privilégiées pour le calcul des TF.
- Si plusieurs TF sont établis à partir de concentrations de médicaments dans l'alimentation animale proches du niveau de transfert, le facteur de transfert médian sera utilisé pour estimer les niveaux de résidu anticipés dans les produits animaux comestibles.
- Les données d'enquête/de suivi émanant d'organismes nationaux de réglementation ou mentionnées dans les publications scientifiques peuvent aider à renforcer la fiabilité des niveaux de résidu estimés dans les tissus comestibles, résultant du transfert de médicaments vétérinaires dans le cadre de bonnes pratiques de fabrication.
- Les TF devraient être calculés pour un seul produit alimentaire (par exemple, le foie). Ils ne devraient pas être appliqués à un autre produit (par exemple, les œufs).
- Les TF devraient être calculés pour une seule espèce. Ils ne devraient pas être appliqués à une autre espèce.

b) Calcul du niveau de transfert des médicaments vétérinaires anticipé

Les niveaux de transfert des médicaments vétérinaires anticipés dans les produits animaux comestibles (y compris, le muscle, le foie, les rognons, la peau/graisse, le lait ou les œufs) issus d'animaux non cibles peuvent être calculés à l'aide des TF et du niveau de médicament vétérinaire dans l'alimentation des animaux, estimés soit par le biais des taux de transfert hypothétiques de la dose autorisée la plus élevée du médicament vétérinaire dans les aliments destinés à la classe d'animaux cible ou du niveau observé maximal, ou du niveau de transfert au 95^e centile, tel que mesuré dans les aliments non médicamenteux pour animaux, émanant d'études sur les usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication.

Niveau de résidu anticipé = TF × niveau de transfert du médicament vétérinaire dans la ration alimentaire totale destinée aux animaux (poids sec)

Étape 3: Niveaux d'action

Des niveaux d'action pour les produits alimentaires issus d'animaux non cibles peuvent être recommandés sur la base des niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires issus d'animaux exposés dans des conditions pratiques, et en tenant compte de l'utilisation potentielle de la DJA disponible pour ces médicaments vétérinaires découlant de l'exposition supplémentaire aux produits alimentaires identifiés.

Remarques:

Le TF reposant sur une concentration relativement élevée de médicament dans les aliments pour animaux peut conduire à surestimer la concentration de résidus dans les produits comestibles émanant du transfert inévitable et accidentel des médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale. Pour en tenir compte, le niveau de résidu anticipé dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles peut être la plus petite des valeurs suivantes:

1. la concentration estimée au moyen du TF; ou

2. la concentration de résidus due au transfert inévitable et

accidentel du médicament vétérinaire dans l'alimentation animale qui répond au point n° 2 des critères généraux.

«Les niveaux d'action devraient servir uniquement à couvrir des situations dans lesquelles de faibles niveaux de résidu de médicaments vétérinaires homologués sont détectés de manière systématique par une autorité nationale dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque des études menées par ladite autorité nationale confirment que la source provient d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.»

Étape 4. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains

Une estimation de l'exposition par voie alimentaire, chez le consommateur, aux résidus présents aux niveaux d'action dans les aliments (œufs, lait, viande, abats comestibles) issus d'animaux non cibles sera calculée à partir de l'exposition chronique (reposant sur la DJA) et l'exposition aiguë (reposant sur la DrfA, lorsque cette dernière est définie).

Remarques:

- L'évaluation de l'exposition par voie alimentaire devrait tenir compte de l'exposition aux aliments concernés qui contiennent des résidus au niveau ou aux niveaux d'action proposés, mais aussi des autres sources d'exposition par voie alimentaire provenant de l'usage ou des usages autorisés du médicament vétérinaire (par exemple, exposition issue des LMR actuelles du Codex).
- Une estimation des ratios résidu marqueur/résidu total préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique (MR:TR) peut être requise.
- L'extrapolation des ratios MR:TR d'une espèce vers une espèce associée (par exemple, d'un ruminant vers un autre ruminant) semble réalisable si:
 - des ratios MR:TR identiques ou très similaires existent pour les tissus/produits de deux espèces associées; et/ou
 - les ratios MR:TR dans les tissus/produits d'une espèce associée s'élèvent à 1.
- L'exposition par voie alimentaire reposant sur l'usage prévu du médicament vétérinaire ainsi que les résidus dans les aliments, découlant du ou des niveaux d'action proposés ne devrait pas dépasser la valeur sanitaire de référence (VSR) du Codex établie.
- Demander au JECFA si l'exposition qui découle des résidus dans les aliments provenant de l'usage prévu du médicament vétérinaire ainsi que des résidus dans les aliments provenant du ou des niveaux d'action proposés dépasse la valeur sanitaire de référence (VSR) du Codex établie.