

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



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



Organisation
mondiale de la Santé

F

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

Point 7 de l'ordre du jour

CX/RVDF 24/27/7-Add. 1

Octobre 2024

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-septième session
21-25 octobre 2024

Omaha, Nebraska (États-Unis d'Amérique)

EXTRAPOLATION DES LMR POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Observations en réponse à la lettre circulaire CL 2024/67-RVDF

Observations soumises par le Canada, les Émirats arabes unis (E.A.U.), la République des Philippines, la République du Chili, la République du Guatemala, la République du Kenya, la République du Pérou, la République du Sénégal, la République fédérative du Brésil, la République islamique d'Iran, le Royaume du Maroc et le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Généralités

1. Le présent document rassemble les observations reçues via le système d'observations en ligne du Codex (OCS) en réponse à la lettre circulaire CL 2024/67-RVDF¹, publiée en juillet 2024. Ce système permet de compiler les observations dans l'ordre suivant: observations générales listées en premier, suivies des observations sur des sections spécifiques.

Notes explicatives relatives à l'annexe

2. Les observations soumises via le système OCS sont jointes en annexe et présentées sous forme de tableau.

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/fr/>
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/fr/?committee=CCRVDF>

ANNEXE**OBSERVATIONS GÉNÉRALES**

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
Le Guatemala est d'accord.	Guatemala
<p>Le Pérou souhaiterait qu'une étude plus large soit réalisée pour extrapoler les LMR dans les différentes espèces productrices de lait, étant donné que la composition de ce dernier n'est pas la même. Le Pérou souhaite qu'une étude soit réalisée pour extrapoler les LMR dans les tissus d'abats comestibles, le foie et les reins, en tenant compte des informations disponibles sur la répartition des composés dans les tissus d'abats comestibles.</p> <p>Le Pérou souhaiterait qu'une étude plus large soit réalisée pour extrapoler les LMR dans les différentes espèces productrices de lait, étant donné que la composition de ce dernier n'est pas la même.</p> <p>Le Pérou souhaiterait qu'une étude plus large soit réalisée pour extrapoler les LMR dans les différentes espèces productrices de lait, étant donné que la composition de ce dernier n'est pas la même.</p>	Pérou
Les Philippines approuvent globalement les quatre recommandations formulées par le GTE. Cet accord est détaillé dans la section suivante.	Philippines
Les Émirats arabes unis reconnaissent le travail effectué par le JECFA et le CCRVDF et souhaitent mentionner que les données demandées sont actuellement indisponibles et seront fournies dès leur mise à disposition.	E.A.U.

OBSERVATIONS PARTICULIÈRES**RECOMMANDATION 1: Extrapolation des LMR pour le lufénuron, le benzoate d'émamectine et le diflubenzuron aux poissons à nageoires**

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>Le Brésil approuve la modification du critère 2b de l'approche.</p> <p><u>Lufénuron</u>: Le Brésil soutient l'extrapolation de la LMR de 1 350 µg/kg, établie pour le lufénuron dans le filet de saumon et de truite, au filet de tous les poissons à nageoires. La LMR représente une valeur sûre, et nous considérons que les temps de retrait pour tout médicament vétérinaire utilisé chez les poissons prendront en compte les conditions locales dans lesquelles la substance sera employée.</p> <p>Le Brésil souhaite néanmoins souligner que ces LMR sont probablement très prudentes pour les poissons des zones tropicales, ce qui se traduit par des temps de retrait très longs. Toutefois, en attendant que le JECFA dispose des données nécessaires pour réaliser une évaluation complète des risques, il est préférable de disposer de ces LMR extrapolées que de ne pas en avoir du tout.</p> <p><u>Benzoate d'émamectine</u>: Le Brésil soutient l'extrapolation de la LMR de 100 µg/kg, établie pour le benzoate d'émamectine dans le muscle et le filet de saumon et de truite, à tous les poissons à nageoires.</p> <p>La LMR représente une valeur sûre, et nous considérons que les temps de retrait pour tout médicament vétérinaire utilisé chez les poissons prendront en compte les conditions locales dans lesquelles la substance sera employée.</p> <p><u>Diflubenzuron</u>: Le Brésil convient que l'extrapolation de la LMR établie pour le diflubenzuron dans le muscle de saumon à d'autres poissons à nageoires n'est pas justifiée. Non seulement parce que la LMR a été établie pour une seule espèce, que le ratio muscle/tissu (M:T) n'est pas égal à 1 et que la LMR n'est pas fondée sur la limite de quantification (LQ) de la méthode d'analyse, mais aussi parce que la para-chloroaniline, qui est un métabolite génotoxique, suscite des préoccupations. Nous ne savons pas exactement comment ce métabolite se comportera dans les espèces extrapolées ni s'il se formera pendant la cuisson du poisson.</p>	<p>Brésil</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Le Canada soutient la modification proposée au critère 2b de l'Approche relative à l'extrapolation de limites maximales de résidus applicables à des médicaments vétérinaires à une ou plusieurs espèces. • Compte tenu de la modification proposée pour le critère 2b qui aborde les substances actives contenant une combinaison de composés homologues, le Canada soutient l'extrapolation des LMR pour le lufénuron et le benzoate d'émamectine aux poissons à nageoires. • Le Canada soutient la recommandation de ne pas extrapoler la LMR établie pour le diflubenzuron dans le muscle du saumon aux poissons à nageoires, car les critères requis pour l'extrapolation ne sont pas remplis. 	<p>Canada</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lufénuron</u>: nous approuvons la proposition d'extrapolation de la LMR dans le filet de saumon et de truite au filet de tous les poissons, car les critères sont respectés. • <u>Benzoate d'émamectine</u>: Nous saluons la proposition d'ajouter un point et de modifier ainsi le critère 2b. Si cette modification est acceptée, nous sommes d'accord avec l'extrapolation de la LMR dans le filet et le muscle de saumon et de truite au filet et au muscle de tous les poissons. • <u>Diflubenzuron</u>: Nous convenons que, pour ce médicament, les critères d'extrapolation ne sont pas remplis. 	<p>Chili</p>

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<ol style="list-style-type: none"> 1. La modification du critère 2b constitue un ajustement logique qui permet d'extrapoler des LMR à d'autres espèces, en particulier lorsque le résidu marqueur dans l'espèce de référence (par exemple, saumon ou truite) est soit le composé initial, soit identique au résidu total préoccupant sur le plan toxicologique. Cette modification simplifie le processus d'établissement des LMR pour d'autres espèces dans des conditions similaires d'utilisation des médicaments. 2. L'inclusion des cas où la substance active est une combinaison de composés homologues est particulièrement pratique. Les médicaments vétérinaires sont souvent des combinaisons et non des composés purs. Le fait de considérer un composé homologue principal comme un résidu marqueur élargit donc le champ d'application. Cela évite donc la multiplication inutile d'études sur plusieurs espèces et simplifie les décisions réglementaires. 3. L'extrapolation de la LMR de 1 350 µg/kg pour le lufénuron dans le filet de saumon et de truite à d'autres espèces de poissons à nageoires semble raisonnable, à condition qu'il n'y ait pas de différences significatives dans le métabolisme ou les profils de résidus entre les espèces de poissons à nageoires. 4. Le lufénuron sert à lutter contre les ectoparasites dans l'aquaculture. Si les études montrent que le métabolisme et la configuration de dépôt des résidus sont similaires chez différents poissons à nageoires, cette approche contribuera à harmoniser les réglementations et à promouvoir l'efficacité des processus d'approbation des médicaments. 5. Il convient toutefois de veiller à ce que les mêmes marges de sécurité s'appliquent aux consommateurs, en particulier si les espèces diffèrent par leur physiologie ou leur environnement, ce qui pourrait altérer les taux d'absorption ou de clairance des médicaments. 6. Étant donné que la modification du critère 2b (abordée précédemment) autorise l'extrapolation des LMR lorsque les résidus marqueurs ou les préoccupations sur le plan toxicologique sont similaires d'une espèce à l'autre, cela renforce l'argument en faveur du benzoate d'émamectine. 7. Sachant que le profil métabolique du benzoate d'émamectine et le dépôt de résidus dans le muscle/filet de saumon et de truite sont bien caractérisés, et si l'on présuppose que sa pharmacocinétique est similaire pour tous les poissons à nageoires, la LMR peut raisonnablement être étendue à d'autres espèces. Cela permettrait de normaliser les limites de résidus et d'optimiser les processus réglementaires sans compromettre la sécurité sanitaire. 8. Toute espèce particulière présentant des différences significatives en ce qui concerne la teneur en graisses, le taux de croissance ou d'autres facteurs physiologiques affectant le métabolisme des médicaments devrait faire l'objet d'un examen plus approfondi avant l'extension de cette LMR. 9. Le diflubenzuron, un régulateur de croissance des insectes, se métabolise de manière très variable selon l'espèce de poissons à nageoires, avec d'éventuelles différences dans les niveaux de résidus et les profils de résidus marqueurs. Contrairement au benzoate d'émamectine, le diflubenzuron peut s'accumuler ou s'éliminer de façon différente selon l'espèce de poisson, ce qui complique l'application d'une approche unique. Il nous apparaît donc que l'extrapolation de la LMR établie pour le diflubenzuron dans le muscle de saumon n'est pas justifiée. 10. Le diflubenzuron peut nécessiter une évaluation spécifique en fonction de l'espèce. Il est essentiel que la décision d'étendre ou non les LMR repose sur des données rigoureuses montrant des profils de résidus et d'innocuité comparables entre les différentes espèces. 	<p>Iran (République islamique d')</p>

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
11. Si les résidus préoccupants sur le plan toxicologique diffèrent d'une espèce à l'autre ou sont plus difficiles à quantifier de manière cohérente dans le muscle d'autres espèces, le profil d'innocuité pour les humains qui consomment ces espèces peut varier. Cela pourrait justifier la nécessité de procéder à des études plus spécifiques avant d'étendre la LMR à d'autres poissons à nageoires.	
Le Kenya salue le travail du GTE (UE et Costa Rica). Le Kenya approuve la recommandation relative à l'extrapolation des LMRM pour les trois composés dans les poissons à nageoires, à l'exception du diflubenzuron dans le muscle de saumon.	Kenya
<p>1.1 Le Maroc soutient la modification du critère 2b de l'approche relative à l'extrapolation de limites maximales de résidus applicables à des médicaments vétérinaires à une ou plusieurs espèces telle que proposée par le groupe de travail.</p> <p>1.2 Le Maroc soutient l'extrapolation de la LMR de 1 350 µg/kg du Lufénuron aux poissons à nageoires.</p> <p>1.3 En prenant en compte la proposition de modifier le critère 2b, le Maroc, soutient l'extrapolation de la LMR de 100 µg/kg de benzoate d'émamectine aux poissons à nageoires.</p> <p>1.4 Conformément aux recommandations du GTE, le Maroc ne soutient pas l'extrapolation de la LMR établie pour le diflubenzuron dans le muscle de saumon.</p>	Maroc
<p>Les Philippines conviennent que les critères d'extrapolation ne sont pas remplis pour le diflubenzuron, notamment en raison de problèmes concernant le ratio résidu marqueur/résidu total et la base de la LMR, et soutiennent la décision de ne pas recommander l'extrapolation de la LMR pour le diflubenzuron aux poissons à nageoires.</p> <p>Bien que le critère 2b des règles d'extrapolation ne soit pas strictement respecté, la modification proposée pour permettre l'extrapolation dans le cas de composés homologues est raisonnable. Par conséquent, les Philippines soutiennent pleinement la recommandation d'extrapoler la LMR pour le benzoate d'émamectine aux poissons à nageoires avec la modification proposée.</p> <p>Les Philippines conviennent que les critères d'extrapolation sont remplis et soutiennent la recommandation d'extrapoler la LMR pour le lufénuron aux poissons à nageoires.</p> <p><i>Modification proposée: «Lorsque la substance active consiste en une combinaison de composés homologues, le résidu marqueur peut être identifié comme un homologue majeur de la substance active, en supposant qu'il représente une partie importante du mélange.»</i></p> <p>Cette modification permettrait l'extrapolation des LMR même lorsque le résidu marqueur ne représente qu'une partie significative de la substance active. Les Philippines proposent la formulation suivante afin que la phrase soit plus directe et plus facile à comprendre, en expliquant clairement quand un homologue peut être considéré comme le résidu marqueur. Cette proposition de modification s'applique à toutes les inclusions de ce critère.</p>	Philippines
Le Sénégal est favorable à la LMR de 1350 µg/kg établie pour le lufénuron et soutient son extrapolation aux poissons à nageoire	Sénégal
La position du GTE peut être soutenue pour les trois substances.	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

RECOMMANDATION 2: Élaboration d'une approche possible d'extrapolation des LMR aux camélidés

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>Le Brésil soutient la recommandation visant à élaborer une approche spécifique pour l'extrapolation des LMR aux camélidés. Les critères définis sont logiques et scientifiquement valables: ils garantissent la cohérence des tissus, utilisent le composé initial comme résidu marqueur et requièrent des LMR établies pour plusieurs espèces. Cette approche permet également d'inclure le lait dans le processus d'extrapolation, ce qui assure la prise en considération de tous les produits alimentaires concernés dérivés des camélidés. Le Brésil estime que cette approche prudente et approfondie garantira la sécurité sanitaire et la fiabilité de l'extrapolation des LMR aux camélidés. Nous nous demandons néanmoins si cette approche n'est pas excessivement rigoureuse, car elle risque d'exclure la quasi-totalité des composés de l'extrapolation.</p>	Brésil
<p>Le Canada n'émet aucune objection aux critères proposés pour l'extrapolation des LMR aux camélidés.</p>	Canada
<p>Le Chili approuve les propositions de critères supplémentaires formulées par le GTE pour évaluer l'extrapolation des LMR dans les tissus et le lait de camélidés.</p>	Chili
<ol style="list-style-type: none"> 1. La recommandation relative au développement d'une approche spécifique pour extrapoler les limites maximales de résidus (LMR) aux camélidés tient compte de la physiologie unique de ces animaux et reflète la nécessité de directives adaptées. Les camélidés (tels que les chameaux, les alpagas et les lamas) présentent des caractéristiques métaboliques et physiologiques distinctes qui diffèrent considérablement des animaux d'élevage plus couramment étudiés, tels que les bovins ou les ovins. Leur système digestif unique et leurs mécanismes de rétention d'eau peuvent affecter la façon dont les médicaments vétérinaires sont métabolisés et éliminés de leur organisme. Compte tenu de ces différences, il n'est pas toujours adéquat d'extrapoler les LMR en se fondant uniquement sur des données provenant d'autres espèces. L'établissement de règles distinctes garantit une évaluation de la sécurité sanitaire plus spécifique de l'espèce. 2. Limiter l'extrapolation aux mêmes tissus (par exemple, de muscle à muscle, de graisse à graisse) permet de maîtriser la variabilité de la répartition du médicament dans les différents tissus. La façon dont un médicament s'accumule dans le tissu musculaire, par exemple, peut différer de son accumulation dans la graisse ou le foie. S'assurer que la comparaison est effectuée entre des types de tissus identiques permet donc de préserver l'intégrité de l'évaluation de la sécurité. Ce critère garantit que les LMR sont fixées pour les mêmes tissus pertinents pour le consommateur, ce qui réduit le risque de confusion ou d'application erronée des limites aux différents tissus comestibles. Nous sommes, par conséquent, d'accord avec ce point. 3. L'utilisation du composé initial comme résidu marqueur simplifie l'analyse, car il s'agit généralement de la forme de la substance dont on comprend le mieux la pharmacocinétique et la toxicologie. Il s'agit également d'une mesure plus claire pour garantir la sécurité sanitaire des aliments. Nous sommes donc d'accord avec ce critère. 4. Permettre aux composés homologues (dont le résidu marqueur représente un composant majeur) d'être considérés comme le composé initial constitue une approche pratique, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments vétérinaires qui peuvent être des combinaisons de composés similaires. Cette flexibilité évite des obstacles inutiles lors de l'établissement des LMR tout en conservant la validité scientifique de la norme. 5. Même avec ces directives, il convient d'accorder une attention particulière au métabolisme et aux modèles de répartition uniques des 	Iran (République islamique d')

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>médicaments chez les camélidés. Des recherches supplémentaires pourraient être nécessaires afin de valider l'applicabilité des LMR pour certains médicaments.</p> <p>6. Dans l'ensemble, puisque les camélidés sont moins étudiés que les animaux d'élevage traditionnels, il se peut qu'il y ait moins d'espèces de référence disposant de données comparables. Cela souligne la nécessité de mener des études ciblées en vue de s'assurer que les LMR extrapolées sont exactes et sûres.</p> <p>7. Si des LMR identiques ont été établies pour au moins une espèce de ruminants (comme les bovins) et une espèce de mammifères non ruminants (comme les porcs), et si le JECFA a utilisé un ratio M de 1 dans tous les tissus, cela suggère que le métabolisme et la répartition du médicament sont cohérents entre ces espèces. L'extrapolation aux camélidés sur la base de ces données semble raisonnable, car elle suppose un comportement métabolique similaire chez les camélidés.</p> <p>8. Les espèces aviaires renforcent encore la solidité des critères d'extrapolation. Si des LMR et des ratios M identiques sont observés chez les ruminants, les mammifères non ruminants et les espèces aviaires, cela suggère que la pharmacocinétique du médicament est largement cohérente au sein de types d'animaux extrêmement variés. Cette cohérence accroît la confiance dans l'extrapolation aux camélidés, car elle indique un large éventail d'espèces présentant des profils de résidus similaires.</p> <p>9. L'inclusion de plusieurs groupes d'espèces garantit que l'extrapolation ne repose pas uniquement sur des similitudes au sein des mammifères, mais qu'elle prend aussi en compte une variabilité interespèces plus large. Cela rend l'extrapolation plus défendable d'un point de vue scientifique.</p> <p>10. Étant donné que le ratio M dans le lait des ruminants et des non-ruminants s'élève à 1, il est possible d'extrapoler une LMR pour le lait des camélidés. Cela implique que le résidu marqueur reflète les résidus totaux dans le lait d'une manière prévisible pour toutes les espèces. Puisque les camélidés, comme les ruminants, produisent du lait, cette extension est logique, à condition que le métabolisme du lait se comporte de façon similaire.</p> <p>11. Il serait néanmoins essentiel de s'assurer que la pharmacocinétique du médicament dans le lait des camélidés est alignée sur celle des autres ruminants. Toute différence significative dans la composition ou la production du lait pourrait avoir un impact sur la pertinence de cette extrapolation.</p> <p>12. Bien que l'inclusion de plusieurs espèces renforce les arguments en faveur de l'extrapolation, il peut subsister des aspects physiologiques spécifiques des camélidés qui ne sont pas pris en compte par les espèces de référence. Pour certains médicaments, cela pourrait conduire à des écarts dans les niveaux de résidus, susceptibles de nécessiter une validation supplémentaire.</p> <p>13. En conclusion, l'utilisation de LMR établies à partir de plusieurs espèces présentant des ratios M identiques et leur extension aux camélidés constituent un moyen rationnel et efficace d'établir des LMR. Cette approche concilie le besoin de sécurité et la nécessité pratique d'éviter des études redondantes. Cependant, il est essentiel de rester prudent quant aux facteurs spécifiques des camélidés, qui pourraient avoir un impact sur le métabolisme des médicaments.</p> <p>14. La modification suggérée pour le critère 2b de l'approche d'extrapolation souligne que le résidu marqueur devrait être le composé initial ou refléter les résidus totaux préoccupants sur le plan toxicologique. Cela garantit une base cohérente pour la comparaison des limites de</p>	

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
résidus entre les espèces.	
Le Kenya salue le travail du GTE (UE et Costa Rica). Le Kenya souscrit à la recommandation de développer une approche possible d'extrapolation des LMR aux camélidés sur la base des critères décrits.	Kenya
Le Maroc soutient les règles d'extrapolation des LMR aux camélidés tels que proposés par le groupe de travail électronique.	Maroc
Les Philippines soutiennent globalement les deux critères proposés pour autoriser l'extrapolation des LMR aux camélidés. Ces critères sont fondés sur des preuves scientifiques de similitudes métaboliques entre les espèces. L'approche proposée garantit que l'équivalence de métabolisme entre les espèces est démontrée en imposant que les LMR soient identiques chez au moins un ruminant et une espèce non ruminante (ou même une espèce aviaire). Cette rigueur scientifique assure la sécurité et l'exactitude des LMR pour les camélidés. En outre, les critères garantissent que l'extrapolation ne peut avoir lieu que lorsqu'il existe une similarité métabolique suffisante entre les espèces. Par exemple, l'exigence de LMR identiques pour plusieurs espèces (par exemple, ruminants et non-ruminants) et de ratios marqueur-tissu (M) cohérents garantit que les médicaments se comportent de la même manière chez les camélidés. Cela assure la sécurité des LMR extrapolées pour la santé publique, en protégeant à la fois les consommateurs et les animaux.	Philippines
Aucune information n'est disponible sur la pharmacocinétique des médicaments chez les camélidés et leur similitude (ou non) avec d'autres espèces. De même, aucune information n'est disponible sur les différences de composition du lait des camélidés par rapport au lait des ruminants, qui pourraient affecter la déplétion des résidus, en particulier dans le cas des substances lipophiles. Nous ne disposons pas non plus d'informations sur la validité des méthodes d'analyse utilisées chez d'autres espèces pour les tissus des camélidés afin de permettre le suivi des résidus, de sorte qu'il conviendrait peut-être de développer de nouvelles méthodes. En principe, le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord souhaiterait avoir connaissance de davantage de données pour permettre des extrapolations aux camélidés afin de lever les incertitudes. Néanmoins, nous n'avons pas l'intention de nous opposer à l'avancement de la norme à l'étape suivante.	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

RECOMMANDATION 3: Possibilités d'amélioration du potentiel des critères actuels pour l'extrapolation entre les laits d'espèces différentes, notamment en ce qui concerne la deltaméthrine et l'ivermectine

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>Le Brésil reconnaît que les LMR pour la deltaméthrine et l'ivermectine pourraient faire l'objet d'une extrapolation après modification du critère 2b autorisant les composés homologues comme résidus marqueurs. Toutefois, plusieurs autres facteurs empêchent l'extrapolation de ces composés au lait d'autres ruminants:</p> <p>Deltaméthrine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Variabilité de la composition du lait</u>: Les différences significatives dans la teneur en graisse du lait d'une espèce à l'autre introduisent une incertitude dans les niveaux de résidus. • <u>Ratio résidu marqueur/résidu total</u>: Le ratio M:T n'est pas égal à 1, ce qui ne répond pas aux critères d'une extrapolation sûre. • <u>Harmonisation réglementaire</u>: Les LMR Codex existantes pour la deltaméthrine en tant que pesticide pourraient entraîner des incohérences. • <u>Métabolisme et niveaux de résidus</u>: Malgré les faibles niveaux de résidus et une toxicité réduite, des incertitudes subsistent quant à la répartition des résidus entre les espèces. <p>Ivermectine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Temps de retrait long</u>: L'extrapolation nécessiterait de mettre au rebut des quantités importantes de lait chez les espèces dont le lait présente une teneur en graisse plus élevée. • <u>Variabilité de la teneur en graisse</u>: Les variations de la teneur en graisse du lait ont une incidence sur la concentration des résidus, ce qui entraîne des incertitudes. • <u>Variabilité du ratio résidu marqueur/résidu total</u>: Les différences de ratio M:T d'une espèce à l'autre introduisent une incertitude supplémentaire. <p>En raison de ces facteurs, le Brésil soutient la conclusion du GTE selon laquelle l'extrapolation de la LMR du lait de bovins pour la deltaméthrine et l'ivermectine au lait d'autres ruminants n'est pas appropriée à l'heure actuelle.</p>	<p>Brésil</p>
<p>Comme indiqué ci-avant, Le Canada soutient la modification proposée pour le critère 2b de l'Approche relative à l'extrapolation de limites maximales de résidus applicables à des médicaments vétérinaires à une ou plusieurs espèces.</p>	<p>Canada</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Comme l'ivermectine est un antiparasitaire largement utilisé, le maintien d'un résidu marqueur cohérent (composé initial) est essentiel pour garantir une extrapolation correcte entre les espèces. La condition supplémentaire selon laquelle le principe actif doit être utilisé dans les mêmes conditions (selon les mêmes voies d'administration et à des doses similaires) renforce la fiabilité de l'extrapolation. 2. La décision de ne pas recommander l'extrapolation de la LMR pour la deltaméthrine dans le lait de bovins à d'autres ruminants reflète une approche prudente. La deltaméthrine est un pyréthroïde synthétique, et les différences de métabolisme entre les bovins et les autres ruminants (par exemple, ovins et caprins) pourraient entraîner des niveaux de résidus différents dans le lait. 	<p>Iran (République islamique d')</p>

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>3. La deltaméthrine peut être métabolisée différemment en raison de facteurs spécifiques de l'espèce, tels que la composition du lait, la teneur en graisse ou les taux métaboliques. Ces différences pourraient conduire à une variabilité des résidus dans le lait, justifiant ainsi la nécessité de LMR spécifiques en fonction des espèces jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles.</p> <p>4. De la même manière, la décision de ne pas extrapoler la LMR pour l'ivermectine dans le lait de bovins à d'autres ruminants suggère que les profils de résidus dans le lait peuvent varier d'une espèce à l'autre. L'ivermectine, utilisée comme médicament antiparasitaire, peut avoir une pharmacocinétique différente selon les ruminants, ce qui influencerait sur la façon dont le médicament est sécrété dans le lait.</p> <p>5. Le métabolisme de l'ivermectine pourrait varier en raison de facteurs tels que la teneur en graisse du lait ou les différences de répartition du médicament entre les espèces de ruminants. En l'absence de données cohérentes entre les espèces, il est prudent de ne pas généraliser la LMR pour le lait.</p> <p>6. Hormis la modification proposée pour le critère 2b (recommandation 3.1), aucune autre amélioration significative des critères d'extrapolation entre les espèces laitières n'est proposée. Cela suggère que le cadre actuel est largement considéré comme adéquat, mais qu'il pourrait être affiné lorsque des médicaments spécifiques (comme l'ivermectine) sont concernés.</p> <p>7. Il faut surtout retenir que si l'approche générale de l'extrapolation des LMR entre les laits de différentes espèces reste inchangée, des améliorations spécifiques sont proposées pour certains médicaments (comme l'ivermectine). Ces précisions soulignent l'importance de la cohérence des résidus de marqueurs et des conditions d'utilisation des médicaments afin de garantir une extrapolation sûre et correcte.</p> <p>8. Les recommandations proposées offrent une approche prudente et spécifique de chaque médicament pour améliorer les critères d'extrapolation des LMR. S'il est possible d'affiner les règles concernant l'ivermectine, dans le cas de la deltaméthrine, il est sans doute nécessaire d'obtenir davantage de données pour soutenir une extrapolation plus large.</p>	
<p>Le Kenya salue le travail du GTE (UE et Costa Rica). Le Kenya approuve l'amélioration du potentiel d'extrapolation des critères entre des laits d'espèces différentes. Le Kenya soutient la recommandation de ne pas renforcer les critères d'extrapolation des LMR pour la deltaméthrine et l'ivermectine entre les laits de différentes espèces.</p>	<p>Kenya</p>
<p>Le Maroc soutient l'amélioration des critères actuels pour l'extrapolation des LMR entre les laits d'espèces différentes telle que proposée par le groupe de travail et prend note de l'avancement des études d'extrapolation de LMR pour la Deltaméthrine (pas de recommandation à l'heure actuelle) et l'ivermectine (pas de recommandation).</p>	<p>Maroc</p>
<p>Les Philippines conviennent que les incertitudes actuelles concernant la teneur en graisse et en matière sèche du lait, les différences métaboliques, les ratios M, les exigences pratiques en matière de mise au rebut du lait et les LMR existantes font que l'extrapolation des LMR pour la deltaméthrine et l'ivermectine chez les bovins à d'autres espèces de ruminants n'est pas appropriée à l'heure actuelle. Des recherches supplémentaires et des modifications éventuelles des critères sont nécessaires pour garantir la sécurité des consommateurs et la cohérence de la réglementation avant que de telles extrapolations ne puissent être envisagées.</p> <p>Cette approche garantit que les facteurs économiques et de santé publique sont soigneusement équilibrés, ce qui évite des modifications réglementaires prématurées susceptibles d'avoir des conséquences imprévues.</p>	<p>Philippines</p>
<p>Le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord approuve la recommandation du GTE de ne pas extrapoler ces LMR.</p>	<p>Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord</p>

RECOMMANDATION 4: Élaboration d'une approche possible d'extrapolation des LMR aux tissus d'abats comestibles autres que le foie et les rognons

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>4.1.1 <u>Nécessité de travaux supplémentaires</u>: Le Brésil soutient l'appel du CCRVDF en faveur d'orientations et de travaux complémentaires de la part d'un GTE afin de garantir que l'extrapolation des LMR aux tissus d'abats non standard est scientifiquement fondée et qu'elle préserve la sécurité des consommateurs.</p> <p>4.1.2 <u>Orientation du GTE sur ses missions futures</u>: Cela inclut la collecte de données supplémentaires sur les niveaux de résidus, les études sur le métabolisme et les modes de consommation. Le Brésil note que la 26^e session du CCRVDF a recommandé aux pays membres de soumettre des données de consommation aux bases de données de la FAO et de l'OMS, ce qui n'a pas été fait. Il est nécessaire d'aborder les pistes d'amélioration de la clarté des rapports du CCRVDF et de savoir si un appel formel à la soumission de données devrait être lancé, et à qui il devrait être adressé (JECFA ou groupe de travail).</p> <p>4.2 <u>Extrapolation de LMR «inutiles» ou «non spécifiées»</u>: Le Brésil estime que les substances dont la classification LMR est «inutile» ou «non spécifiée» dans les tissus standard peuvent être extrapolées à des tissus d'abats non standard sans examen supplémentaire. Il est toutefois important de clarifier la différence entre ces mentions afin de garantir l'harmonisation de la réglementation.</p> <p>4.3 <u>Orientations complémentaires</u>: Le Brésil est favorable à la poursuite des travaux du GTE, compte tenu des diverses incertitudes et limitations évoquées. Des orientations supplémentaires de la part du CCRVDF sont essentielles pour garantir que l'extrapolation des LMR aux tissus d'abats non standard repose sur des données scientifiques solides et préserve la sécurité des consommateurs.</p>	<p>Brésil</p>
<p>Le Canada soutient la proposition avancée par les États-Unis d'Amérique d'évaluer une quantité sélectionnée de composés afin de déterminer la validité et la praticité d'une approche pour l'extrapolation de LMR à des tissus d'abats non standard.</p>	<p>Canada</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lors de l'établissement de LMR pour des médicaments vétérinaires, on se concentre traditionnellement sur le foie et les rognons, en raison de leur rôle dans le métabolisme et l'excrétion des substances. Ces organes présentent souvent des niveaux de résidus plus élevés en raison de leur fonction biologique de filtrage et de métabolisme des médicaments. Cependant, d'autres tissus d'abats comestibles, tels que le cœur, les poumons et les intestins, sont également consommés et peuvent nécessiter une attention particulière en ce qui concerne les limites de résidus. 2. Différents tissus peuvent accumuler des taux variables de résidus de médicaments vétérinaires en fonction de leur activité métabolique, de leur teneur en graisses et de leur irrigation sanguine. Cette variabilité complique la généralisation des LMR à tous les tissus d'abats en l'absence de données spécifiques sur la répartition des résidus. 3. Le CCRVDF pourrait contribuer à déterminer si les différents tissus d'abats doivent être regroupés en fonction de leurs caractéristiques métaboliques (par exemple, cœur, poumons) ou si chacun d'entre eux doit faire l'objet d'une étude distincte sur les résidus. 4. Les tissus d'abats, autres que le foie et les rognons, peuvent ne pas être consommés aussi régulièrement que la chair des muscles ou les organes plus courants. Toutefois, dans certaines régions ou cultures, la consommation d'autres abats est plus importante, ce qui pourrait avoir une incidence sur l'exposition humaine aux résidus. 	<p>Iran (République islamique d')</p>

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>5. La contribution du CCRVDF sur les modèles de consommation régionaux serait précieuse pour déterminer si les tissus d'abats méritent le même niveau d'examen que le foie et les rognons.</p> <p>6. Les données sur les niveaux de résidus dans les tissus des abats comestibles autres que le foie et les rognons sont peut-être insuffisantes. Pour déterminer si l'extrapolation est possible, d'autres études sur les résidus pourraient être nécessaires. L'avis du CCRVDF sur cette éventuelle nécessité ou sur la possible existence de données suffisantes pour certains médicaments est essentiel.</p> <p>7. En l'absence de données solides, il est risqué d'établir des LMR pour ces tissus sur la base d'hypothèses qui pourraient ne pas s'étendre à tous les types de tissus. Le CCRVDF pourrait aider à définir les médicaments et les tissus d'abats qui devraient faire l'objet de plus amples recherches en priorité.</p> <p>8. Si le CCRVDF décide que des travaux supplémentaires sont requis, un groupe de travail d'experts aura besoin d'orientations claires sur la manière d'aborder cette tâche. Ce groupe d'experts pourrait avoir les principaux domaines d'intérêt suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. <u>Pharmacocinétique spécifique des tissus</u>: Étudier comment les médicaments vétérinaires se répartissent et s'accumulent dans les différents tissus d'abats, en créant éventuellement un cadre fondé sur la fonction et les caractéristiques des tissus. b. <u>Priorité basée sur le risque</u>: Identifier les tissus d'abats les plus consommés ou présentant le plus fort potentiel d'accumulation de résidus, et guider les études en conséquence. c. <u>Critères d'extrapolation</u>: Élaborer des critères pour déterminer quand l'extrapolation du foie et des rognons à d'autres tissus d'abats est justifiée, par exemple lorsque les niveaux de résidus dans le foie et les rognons sont semblables à ceux d'autres tissus d'abats. <p>9. Le groupe d'experts aurait besoin d'une orientation claire de la part du CCRVDF sur la hiérarchisation des tissus et des médicaments vétérinaires, mais aussi sur les méthodologies permettant de mener des études sur les résidus dans un éventail plus large de tissus d'abats.</p> <p>10. Pour les substances dont la classification LMR est «inutile» ou «non spécifiée» dans les tissus standard (tels que le muscle, le foie ou les rognons), cette classification indique généralement que les niveaux de résidus de la substance sont négligeables ou ne suscitent pas de préoccupations sur le plan toxicologique compte tenu des données provenant des tissus standard. Les tissus d'abats non standard peuvent toutefois métaboliser ou accumuler les substances différemment.</p> <p>11. Par exemple, les organes très irrigués comme le cœur peuvent avoir une exposition aux médicaments différente de celle des muscles ou des reins. Par conséquent, il peut être risqué de supposer qu'une substance classée comme «inutile» dans le muscle ou le foie ne présente pas non plus de résidus dans d'autres tissus d'abats sans disposer de données attestant d'un comportement pharmacocinétique similaire dans lesdits tissus.</p> <p>12. Les tissus d'abats non standard peuvent présenter des niveaux d'activité métabolique variables, ce qui peut influencer la manière dont ils métabolisent ou accumulent les résidus. On se concentre traditionnellement sur le foie et les reins parce qu'ils sont métaboliquement actifs, mais d'autres tissus comme les poumons ou la rate peuvent présenter des profils de résidus différents.</p> <p>13. Certains tissus d'abats (par exemple, les intestins) peuvent contenir plus de graisse, ce qui peut influencer l'accumulation de substances lipophiles (comme certains médicaments vétérinaires). Cela peut signifier que si le médicament n'est pas présent dans les tissus standard, il</p>	

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>peut s'accumuler à une concentration plus forte dans les tissus gras des abats.</p> <p>14. Même si une substance est classée comme «inutile» ou «non spécifiée» dans les tissus standard, la consommation relative de tissus d'abats non standard doit être prise en compte. Dans certaines régions ou cultures, la consommation d'abats est plus courante, ce qui pourrait entraîner une exposition plus importante aux résidus de ces tissus.</p> <p>15. Le fait qu'une substance ne s'accumule pas dans les tissus standard ne garantit pas qu'il en soit de même pour tous les abats. Par conséquent, l'extrapolation de cette classification sans examen supplémentaire pourrait conduire à négliger les risques liés aux résidus chez les populations qui consomment une quantité importante d'abats.</p> <p>16. Si les études sur les résidus montrent qu'un médicament ou une substance se comporte de manière similaire dans une large gamme de tissus (standard et non standard), la classification de la LMR pourrait être extrapolée sans autre investigation. Toutefois, en l'absence de ces données, l'application de la même classification sans examen supplémentaire peut ne pas être justifiée d'un point de vue scientifique.</p> <p>17. Si les substances dont la LMR est classée comme «inutile» ou «non spécifiée» dans les tissus standard peuvent présenter de faibles risques de résidus, l'application automatique de cette classification aux tissus d'abats non standard sans examen supplémentaire pourrait négliger des facteurs importants, tels que les caractéristiques différentes des tissus, l'activité métabolique ou les modes de consommation régionaux. Il serait prudent d'évaluer le potentiel de résidus dans ces tissus, soit par des études scientifiques, soit en établissant des critères spécifiques pour déterminer l'acceptabilité d'une telle extrapolation.</p> <p>18. Les mentions «inutile» et «non spécifié» sont toutes deux utilisées par les autorités réglementaires, telles que le (CCRVDF), dans l'optique de classer les substances en fonction du risque de résidus qu'elles présentent pour les consommateurs. Même si ces deux classifications indiquent que les résidus de la substance ne posent pas de problème de sécurité sanitaire pour les consommateurs, il existe de subtiles différences dans leur signification et leurs implications. Le terme «inutile» est employé lorsque l'établissement d'une limite maximale de résidus (LMR) pour un médicament vétérinaire n'est pas nécessaire parce que les résidus ne devraient pas représenter de risque pour la santé humaine, y compris en l'absence d'une détermination formelle de LMR.</p> <p>19. Cette classification s'applique généralement lorsque les études et les données suggèrent que les résidus de médicaments dans les tissus comestibles, selon les conditions d'utilisation approuvées, sont soit indétectables, soit négligeables, soit systématiquement inférieurs aux seuils de préoccupation sur le plan toxicologique. L'établissement d'une LMR est donc considéré comme inutile, car on n'anticipe pas d'exposition à des niveaux susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des consommateurs. Par exemple, un médicament destiné au bétail et qui se décompose rapidement ou est excrété efficacement sans laisser de résidus significatifs dans les tissus pourrait recevoir cette classification. Cela signifie que, sur la base des profils d'utilisation actuels, même si des résidus sont présents, ils sont trop faibles pour nécessiter des limites réglementaires.</p> <p>20. La mention «non spécifié» fait référence aux situations dans lesquelles les données disponibles sur la substance indiquent que l'établissement d'une LMR numérique n'est pas nécessaire. Cette classification est employée parce que les niveaux de résidus sont systématiquement faibles ou parce que les évaluations toxicologiques ont conclu que les résidus ne présentaient aucun risque pour les consommateurs.</p>	

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>21. Contrairement à la mention « inutile », qui peut signifier qu'une LMR n'est pas pertinente en raison de la nature de la substance ou de l'absence d'accumulation de résidus, la mention « non spécifiée » indique qu'après une évaluation toxicologique approfondie, il n'a pas été nécessaire de fixer de LMR spécifique. Cela peut être le cas si une grande marge de sécurité est démontrée, ou si les résidus du médicament sont si minimes dans toutes les espèces et tous les tissus qu'il n'est pas nécessaire d'établir de réglementation numérique.</p> <p>22. Le terme « inutile » renvoie plutôt à l'absence d'accumulation significative de résidus ou de risque, suggérant qu'il n'est pas nécessaire de fixer de limite parce que les résidus sont soit inexistants, soit négligeables.</p> <p>23. La mention « non spécifié » concerne davantage l'évaluation toxicologique des résidus. Elle sous-entend que même si des résidus sont présents, ils sont si faibles qu'ils ne suscitent pas de préoccupations concernant la sécurité des consommateurs et ne nécessitent donc pas de restriction numérique.</p>	
<p>Le Kenya salue le travail du GTE (UE et Costa Rica). Le Kenya approuve la recommandation relative à l'élaboration d'une approche possible pour l'extrapolation des LMR aux abats comestibles autres que le foie et les rognons.</p> <p>Point 4.1.1. Oui, car d'autres tissus comestibles (poumons, tissus du système gastro-intestinal, rate, graisse abdominale, etc.) sont consommés en volumes importants dans certaines parties du monde, selon les cultures. En outre, le document CX/RVDF 18/24/8 (<i>Document de travail sur les tissus d'abats comestibles</i>) a recommandé la nécessité d'élaborer des LMR pour les tissus d'importance internationale (foie et cœur).</p> <p>Point 4.1.2. Entreprendre des études sur les LMR pour d'autres tissus comestibles.</p> <p>Point 4.2. Quelle est la différence entre les mentions « inutile » et « non spécifié » ?</p> <p>Inutile: il a été déterminé que l'accumulation de résidus dans les tissus était minime et ne justifiait pas la nécessité d'études sur les LMR.</p> <p>Non spécifié: il a été déterminé qu'il existait une accumulation de résidus dans les tissus, mais les LMR n'ont pas été établies.</p>	Kenya
<p>Les Philippines sont favorables à l'autorisation de travaux supplémentaires au sein d'un GTE afin de fournir des directives détaillées sur les types de données acceptables pour l'extrapolation des LMR, et éventuellement de créer une hiérarchie des sources de données à privilégier (par exemple, espèces de laboratoire par rapport aux composés apparentés).</p> <p>Les Philippines conviennent que le fait de clarifier la distinction entre « inutile » et « non spécifié » et de normaliser leur utilisation pour les substances et les tissus renforcerait encore cette approche. Cela permettrait d'harmoniser les attentes et les pratiques des organismes de réglementation.</p> <p>Comme l'ont montré les précédents rapports, le JECFA emploie le terme « inutile » dans les situations suivantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le médicament est rapidement métabolisé et éliminé de l'organisme de l'animal, sans laisser de résidus significatifs dans les tissus comestibles. 2. Le médicament a été évalué et s'est révélé sûr pour la consommation humaine, quel que soit le niveau de résidus. <p>La mention « non spécifié » est observée dans le cadre de l'établissement des espèces de référence pour les LMR des médicaments vétérinaires utilisés de manière généralisée chez divers animaux producteurs d'aliments.</p> <p>Les Philippines proposent que l'utilisation observée des mentions « inutile » et « non spécifié » par le JECFA soit formellement adoptée.</p>	Philippines

OBSERVATION	MEMBRE/OBSERVATEUR
<p>Pour les substances classées comme «inutiles» ou «non spécifiées» dans les tissus standard, la suggestion d'extrapoler la même classification aux tissus d'abats non standard est logique et étayée par les évaluations de risques existantes. Comme il a déjà été établi que ces substances ne présentaient pas de risque significatif dans l'alimentation, l'extension de cette classification à d'autres tissus d'abats réduit la charge réglementaire superflue sans compromettre la sécurité des consommateurs.</p> <p>L'approche proposée pour l'extrapolation des LMR aux tissus d'abats non standard est bien fondée. L'utilisation de données provenant d'espèces apparentées, de composés apparentés et de données physicochimiques pour étayer l'extrapolation des LMR en l'absence de données directes sur les résidus constitue une approche raisonnable et fondée sur des données probantes. Puisqu'il est difficile de recueillir de données sur les résidus pour tous les tissus d'abats non standard, l'utilisation de données provenant de tissus ou de substances analogues représente un moyen scientifiquement valable d'estimer les LMR. Cette approche tient compte de la complexité de la répartition des résidus et met à profit toutes les ressources disponibles. Les Philippines souhaitent proposer les extensions mineures suivantes:</p> <p><u>Proposition de travaux supplémentaires:</u> Un cadre clair décrivant les types de données de remplacement acceptables et le poids de chaque type dans le processus de décision pourrait renforcer cette approche. De plus, des mises à jour régulières au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles devraient être intégrées dans le processus.</p>	
Pas d'autre observation à ce stade.	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord