



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-cinquième session

(En ligne)

12-16 et 20 juillet 2021

QUESTIONS ÉMANANT DE LA FAO/OMS, Y COMPRIS LE COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS DES ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA)

Informations émanant de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA

1. Depuis la dernière session du CCRVDF (2018), cinq réunions du JECFA (les quatre-vingt-sixième, quatre-vingt-septième, quatre-vingt-huitième, quatre-vingt-neuvième et quatre-vingt-dixième réunions) ont eu lieu. Ces réunions portaient sur les additifs alimentaires (quatre-vingt-sixième, quatre-vingt-septième et quatre-vingt-neuvième réunions du JECFA), les résidus de médicaments vétérinaires (quatre-vingt-huitième réunion du JECFA) et les contaminants dans les aliments (quatre-vingt-dixième réunion du JECFA). Les rapports de ces réunions sont disponibles sur les sites Internet de la FAO¹ et de l'OMS² :
2. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a eu lieu à Rome (Italie) du 22 au 31 octobre 2019 et avait pour but d'évaluer les résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments. Le rapport complet de cette réunion a été publié dans la Série des rapports techniques de l'OMS (TRS 1023)³. Les monographies de toxicologie contenant des résumés des données examinées par la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA seront publiées dans la *Série Additifs alimentaires de l'OMS, numéro 79*⁴. Les monographies sur les résidus contenant des résumés des données examinées par la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA sont publiées dans les *Monographies FAO JECFA numéro 24*⁵.
3. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a émis des recommandations sur les LMR pour les médicaments vétérinaires suivants : diflubenzuron (saumon – muscle et peau en proportions naturelles), halquinol (porcins : muscle, peau et graisse, foie et rognons), ivermectine (ovins, porcins et caprins – graisse, rognons, foie et muscle). Ces propositions de LMR seront abordées dans le cadre du point 6.1 de l'ordre du jour⁶.
4. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a également évalué d'autres composés dont l'évaluation n'a pas pu être finalisée (en raison de données incomplètes) et elle a apporté des considérations générales sur les questions relatives aux travaux du Comité, résumées dans le présent document.

Éthion

5. Lors de l'évaluation de l'éthion pendant la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA (2017), le manque de données qualitatives et quantitatives sur les métabolites est apparu comme une lacune importante qu'il était nécessaire de combler avant l'établissement de toute LMR pour cette substance. Il a été noté qu'au moins un métabolite (mono-oxon d'éthion) conservait une activité anticholinestérasique significative et devait donc être pris en compte dans l'évaluation des résidus. En outre, les données disponibles n'ont pas permis d'identifier tous les métabolites susceptibles d'entraîner la reprotoxicité identifiée.
6. Pour traiter cette question, le JECFA a proposé d'identifier et quantifier tous les métabolites d'éthion actifs dans

¹ <http://www.fao.org/food-safety/resources/publications/fr/>

² www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/

³ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330821/9789241210324-eng.pdf>

⁴ <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

⁵ <http://www.fao.org/documents/card/fr/c/ca9167en>

⁶ CL 2020/17-RVDF

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee-detail/related-circular-letters/fr/?committee=CCRVDF>
CX/RVDF 20/25/6 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=25>

les résidus tissulaires et d'inclure ces métabolites, ainsi que l'éthion initial, en tant que MR. Il est également possible de définir une seule substance en tant que MR. Cependant, pour estimer l'activité toxicologique des résidus totaux d'éthion (y compris les métabolites), il serait nécessaire de connaître le ratio MR:TR dans le temps. En raison de l'indisponibilité de ces données, il n'a pas été possible de réaliser une évaluation précise de l'activité toxicologique totale des résidus d'éthion (ni l'évaluation de l'exposition aux résidus qui en découle).

7. Aucune donnée pertinente n'a été soumise lors de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA, mais le Comité a tout de même mené un examen attentif de la documentation publiée depuis la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA. Aucune donnée supplémentaire disponible ne permettait de combler les lacunes identifiées.
8. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a répété que les informations suivantes, identifiées lors de la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA, seraient nécessaires à l'évaluation :
 - Une étude du métabolisme utilisant de l'éthion radiomarqué chez les bovins pour identifier les métabolites et mesurer la déplétion des résidus totaux. Des MR adéquats devraient être identifiés, et leur distribution relative dans les tissus comestibles ainsi que le ratio de marqueurs par rapport aux résidus totaux devraient être déterminés. Une étude conforme aux directives VICH GL46 conviendrait.
 - En fonction des résultats du métabolisme et de la détermination du MR, si le MR diffère de l'éthion initial, une étude sur les résidus non radiomarqués, conforme aux bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires.
 - Une comparaison entre les métabolites chez les bovins et les métabolites retrouvés dans les espèces de laboratoire, afin de s'assurer que tous les résidus pouvant présenter un risque toxicologique chez les bovins sont effectivement couverts par les études toxicologiques disponibles.
 - Une ou plusieurs méthodes analytiques permettant de mesurer des MR adéquats dans tous les tissus comestibles, conformes aux directives établies, s'il s'avère nécessaire de modifier le MR proposé.

Fluméthrine

9. La fluméthrine a déjà été évaluée lors de la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA dans l'optique d'une recommandation de LMR pour le miel. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a évalué la fluméthrine à la demande de la vingt-quatrième session du CCRVDF⁷, dans l'optique d'une recommandation de LMR pour les tissus comestibles et le lait des bovins.
10. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a conclu que les données disponibles ne permettaient pas de recommander de LMR.
11. Le premier problème majeur résidait dans le caractère incomplet du profil métabolique chez les bovins. Le Comité se trouvait dans l'incapacité de confirmer l'identité des métabolites chez les bovins. L'impact de la contribution des différents métabolites sur le profil toxicologique de la fluméthrine était également inconnu. En outre, aucune étude de déplétion des résidus radiomarqués ne permettait de calculer le ratio MR:TRR à des points dans le temps pertinents.
12. Le deuxième problème majeur concernait un métabolite inconnu dans le lait, qui représentait 11,5 % des TRR. Ce métabolite n'a pas été identifié et l'on ignore s'il s'agit de l'un des métabolites observés lors d'études sur le métabolisme du rat. On ignore également s'il se forme chez les animaux de laboratoire utilisés dans les tests de toxicité, et donc s'il a été évalué d'un point de vue toxicologique.
13. Un autre problème concerne l'identification du régime de dosage le plus défavorable selon les BPV autorisées, en termes de niveaux de résidus dans la graisse. Il est extrêmement probable que la fluméthrine s'accumule dans la graisse après des traitements répétés. Cependant, tous les régimes de dosage susceptibles d'entraîner les taux de résidus les plus élevés dans la graisse n'ont pas été étudiés. Il est nécessaire de connaître les concentrations de résidus les plus élevées dans les conditions d'utilisation approuvées pour établir des LMR.
14. Afin que le JECFA puisse recommander des LMR pour la fluméthrine dans les tissus et le lait des bovins, les données suivantes sont requises :
 - données permettant de confirmer les métabolites formés chez les bovins après traitement à la fluméthrine ;

⁷ REP18/RVDF, par. 112, Annexe VI

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=24>

REP18/CAC, Annexe VI <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CAC&session=41>

- données permettant de confirmer le MR et de déterminer le ratio MR:TRR à des points pertinents dans le temps ;
- données permettant d'identifier le métabolite inconnu dans le lait et de déterminer si ce métabolite se forme dans les espèces de laboratoire, et si ce n'est pas le cas, de déterminer son profil toxicologique ;
- données de déplétion des résidus issues d'études respectant les BPV, qui utilisent le régime de dosage entraînant les résidus les plus élevés et les plus persistants dans les tissus comestibles et le lait.

Fosfomycine

15. La fosfomycine n'a pas encore été évaluée par le JECFA. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a évalué la fosfomycine à la demande de la vingt-quatrième session du CCRVDF⁷, dans l'optique de l'établissement d'une DJA et d'une recommandation de LMR pour les tissus comestibles des poules/poulets et des porcins.
16. Compte tenu des informations soumises par le promoteur et du manque de données malgré les recherches de documentation exhaustives menées par la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA, le Comité a décidé qu'aucune LMR ne serait recommandée pour la fosfomycine dans les tissus comestibles des poules/poulets et porcins.
17. Le point final de la résistance antimicrobienne n'a pas pu être évalué et il n'a donc pas été possible de déterminer une DmJA globale. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA s'est par conséquent trouvée dans l'incapacité d'établir une DJA pour la fosfomycine.
18. Seules des informations limitées sur les utilisations orales approuvées de la fosfomycine chez les espèces cibles, y compris les régimes de dosage et les temps de retrait prévus, étaient disponibles. Aucune information sur les utilisations approuvées par d'autres voies d'administration n'était disponible.
19. Le promoteur n'a fourni aucun résultat émanant des études originales. Les données relatives aux résidus de fosfomycine chez les poules/poulets et les porcins, disponibles dans la documentation, n'étaient pas suffisantes pour évaluer la déplétion des résidus. Les articles comportent des informations contradictoires sur la déplétion des résidus chez les espèces cibles. Les études sur les poules/poulets qui utilisent des doses plus faibles ont entraîné des concentrations de résidus initiaux plus élevées. Seules des concentrations de résidus moyennes étaient disponibles, et des informations limitées sur les variations autour de la moyenne ont été fournies. On ignorait si cela pouvait être lié à une validation de la méthode inadéquate, à l'élevage ou à d'autres facteurs. Par conséquent, les incohérences ont empêché la poursuite de l'évaluation.
20. Aucune étude sur la déplétion des résidus chez les poules/poulets intégrant la durée de traitement prévue la plus longue, ni aucune étude chez les porcins intégrant la dose et la durée prévues les plus élevées n'était disponible.
21. Aucune méthode analytique conforme aux exigences publiées dans les *Directives pour la conception et la mise en œuvre d'un programme national de réglementation d'assurance de la sécurité alimentaire concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments vétérinaires sur des animaux producteurs d'aliments* (CXG 71-2009)⁸ n'était disponible.
22. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a noté que les données suivantes seraient nécessaires à l'évaluation :
 - informations sur la sélection et l'émergence de la résistance dans le microbiote du tractus gastro-intestinal ;
 - résultats d'études non radiomarquées chez les deux espèces cibles, utilisant la dose et la durée de traitement prévues les plus élevées, ainsi que la voie d'administration entraînant les concentrations de résidus les plus élevés dans les tissus comestibles provenant d'animaux traités ;
 - rapports d'études complets, notamment sur les concentrations de résidus dans des échantillons individuels ;
 - données de validation complètes, conformément aux exigences publiées dans le document CXG71 pour la chromatographie liquide associée à une spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS), afin d'évaluer la possibilité d'évaluer la LC-MS/MS dans le contrôle de routine des résidus.

Sélamectine

23. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a évalué la sélamectine dans le cadre d'un programme pilote

⁸ <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=25>

impliquant un examen des informations mené en parallèle de la demande d'approbation pour les espèces proposées par le promoteur auprès des autorités nationales, tel qu'indiqué lors de la vingt-quatrième session du CCRVDF⁹.

24. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a établi une DJA de 0-0,01 mg/kg de substance active et une DrfA de 0,4 mg/kg de substance active. Cependant, il n'a pas été possible de recommander de LMR pour la sélamectine en raison de la caractérisation incomplète des résidus, de l'absence de données requises pour établir des ratios MR:TRR fiables dans le temps, et de l'absence d'une méthode de suivi analytique.
25. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a noté que les données suivantes seraient nécessaires à l'évaluation des résidus :
 - caractérisation des résidus dans les tissus en vue d'établir un ratio MR:TRR ;
 - étude de déplétion des MR dans les conditions d'utilisation ;
 - informations sur une méthode analytique adaptée au suivi ;
 - informations sur le temps de retrait proposé ;
 - confirmation de la stabilité du radiomarquage dans les tissus.

Considérations générales

26. Certaines considérations générales issues de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA sont résumées et rapportées ci-après. L'intégralité des considérations est disponible et publiée dans le document TRS 1023.

Observations du JECFA concernant le processus d'examen parallèle

27. Sur la base de l'expérience relative à l'évaluation de la sélamectine, la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a émis plusieurs considérations sur le processus d'examen parallèle, comme décrit ci-après.
28. Le JECFA a conclu que le processus et les exigences liés à cette approche d'examen parallèle devraient être foncièrement les mêmes que pour un composé déjà enregistré dans un État membre. Cela inclut la fourniture de toutes les informations requises pour établir des VSR et des LMR recommandées dans le ou les tissus concernés, comme indiqué dans le mandat du JECFA. Le Comité a noté que seules des informations limitées sur l'évolution des résidus chez l'animal cible avaient été fournies, et il a souligné le fait qu'un examen parallèle nécessite la soumission de toutes les informations requises. Le Comité a insisté sur l'importance de présenter un dossier complet. Cela inclut les données permettant de caractériser la toxicité du composé pour l'établissement de VSR, comme une DJA ou une DrfA, mais aussi les informations sur l'absorption des résidus, le métabolisme, le traitement, la déplétion et le suivi au travers d'une méthode analytique adaptée, dans le but de recommander des LMR.
29. Le JECFA a reconnu que des BPV finalisées ne seraient peut-être pas disponibles pour un produit qui n'a pas encore été formellement approuvé ou enregistré. Cependant, le ou les régimes de dosage et le ou les temps de retrait proposés devraient être indiqués pour faciliter l'examen par le JECFA. Ces informations sont requises pour la recommandation de LMR appropriées. Il sera également important de disposer d'informations sur le statut de l'évaluation menée en parallèle au niveau national.
30. Le JECFA a noté que le CCRVDF était convenu d'élaborer un document de travail afin d'examiner les avantages et les inconvénients d'une approche parallèle de l'évaluation des composés. Bien que le JECFA approuve cette approche de manière globale, il sera favorable à de nouvelles discussions sur ce processus. Cette question sera abordée dans le cadre du point 9 de l'ordre du jour¹⁰.

Rapport sur le Groupe de travail JECFA/JMPR sur la définition des résidus

31. Les groupes de travail JECFA/JMPR précédents (sur l'estimation d'une exposition inférieure à la durée de vie, et sur l'exposition aux résidus de médicaments/pesticides par voie alimentaire) ont recommandé que le JECFA et la JMPR poursuivent l'harmonisation de leurs définitions des résidus afin de faciliter l'évaluation de l'exposition aux composés à double usage (composés utilisés en tant que médicaments vétérinaires et pesticides), ainsi que l'harmonisation des stratégies de mise en application.

⁹ REP18/RVDF, par. 98-103

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=24>

¹⁰ CL 2021/5/OCS-RVDF

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/fr/?committee=CCRVDF>
CX/RVDF 20/25/10 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=25>

32. Sur la base de cette recommandation, un Groupe de travail réunissant des experts du JECFA et de la JMPR a rencontré un Groupe de travail de l'OCDE à Genève du 3 au 7 décembre 2018.
33. Les conclusions et les recommandations du Groupe de travail JECFA/JMPR sur la définition des résidus incluent les conclusions et recommandations présentées ci-après.
- Pour les composés à double usage, lors de la définition des résidus pouvant susciter des craintes d'ordre toxicologique ou microbiologique, le groupe de travail continue à recommander l'approche la plus affinée, autrement dit une évaluation toxicologique de tous les métabolites et produits de dégradation identifiés (au-dessus d'un pourcentage de TR défini) en fonction des données soumises par les promoteurs.
 - Bien que cette approche soit couramment utilisée par la JMPR, le JECFA n'a que très rarement disposé de données pertinentes pour utiliser ce type d'approche dans son évaluation.
 - Lorsque les données toxicologiques pertinentes ne figurent pas dans le dossier du médicament vétérinaire, le JECFA encourage le promoteur du composé à accéder à ces données si possible. Cela peut inclure l'achat de données ou d'un droit de référence au dossier du promoteur du pesticide.
 - Le simple recours au rapport ou à la monographie de la JMPR est rarement envisageable pour les experts du JECFA, car les documents de la JMPR n'apportent qu'une synthèse des données (et non les données d'origine). Le JECFA continuera à utiliser la méthode TRR lorsqu'il ne sera pas possible d'employer une approche plus affinée. Il a été constaté que l'approche TRR est moins précise et peut sensiblement (et inutilement) se révéler plus conservatrice que l'approche de la JMPR, mais il s'agit parfois de la seule stratégie viable pour les composés dont les données pertinentes sont indisponibles.
 - Concernant l'identification des métabolites et leur évaluation pour les denrées animales :
 - Comme indiqué dans les directives VICH GL46, le seuil d'identification des métabolites constituant une préoccupation potentielle s'élèverait à :
 - $\geq 100 \mu\text{g}/\text{kg}$; ou
 - $\geq 10 \%$ du TRR, dans un échantillon prélevé au délai d'euthanasie le plus rapide (ou après atteinte d'un état stable, ou encore au moment ou aux environs de la fin du traitement pour les produits vétérinaires en utilisation continue).
 - Le groupe de travail recommande que la JMPR suive une approche similaire pour identifier les métabolites constituant une préoccupation potentielle dans les denrées animales, parallèlement aux méthodes déjà mises en œuvre par la JMPR pour dériver les seuils d'identification des métabolites.
 - Le JECFA et la JMPR ont confirmé l'attente de l'identification structurale de la majorité des TR. Si cela n'est pas faisable, le promoteur devrait fournir une explication scientifique justifiant l'impossibilité de la démarche.
 - Le groupe de travail recommande l'ajout d'une approche TR, comme les TRR, dans les directives de l'OCDE afin de couvrir les situations dans lesquelles les données ne permettent pas d'évaluer séparément les métabolites.
 - Pour l'évaluation des résidus liés, la JMPR et le JECFA devraient comparer les méthodes d'extraction analytique utilisées pour démontrer de manière raisonnable que le résidu est véritablement « lié ». Il n'est pas nécessaire d'apporter des informations spécifiques sur les protocoles d'extraction, mais la procédure générale d'extraction devrait être décrite (par exemple, digestion acide, basique ou enzymatique).
 - Les définitions des termes « muscle » et « graisse » proposées par le CCRVDF et le CCPR devraient être harmonisées. Cette question a été abordée¹¹ lors de la cinquante et unième session du CCPR (2019) et elle sera de nouveau abordée¹² lors de la cinquante-deuxième session du CCPR (2021). La vingt-cinquième

¹¹ REP19/PR, par. 157-177, 179(v) ; CX/PR 19/51/3-Add.1 et CX/PR 19/51/12

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCPR&session=51>

¹² CL 2020/13-PR

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/fr/?committee=CCPR>
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCPR&session=52>

session du CCRVDF abordera cette question dans le cadre du point 8 de l'ordre du jour¹³.

- Lors de la définition des résidus à des fins de suivi, le JECFA et la JMPR devraient inclure des instructions pertinentes et requises pour leur analyse (par exemple, hydrolyse de conjugués).
 - La quatre-vingt-unième réunion du JECFA (2015) a conclu que les informations relatives aux effets potentiels de la transformation des aliments sur les résidus, lorsqu'elles sont disponibles, devraient être prises en compte au moment de l'évaluation. Pour les substances à double usage, le JECFA devrait prendre en considération les informations pertinentes qui sont issues des monographies de la JMPR et concernent les effets de la transformation.
 - Les approches de l'évaluation des métabolites, y compris le TTC, devraient être mises à jour dans les documents d'orientation destinés aux auteurs de monographies du JECFA
 - Le JECFA et la JMPR devraient explorer les valeurs ou niveaux minimum (sur un pourcentage ou une base µg/kg) requis pour considérer qu'un métabolite affiche un impact toxicologique significatif sur l'évaluation de l'exposition.
34. Depuis la réunion qui s'est tenue en 2018, le groupe de travail de l'OCDE a poursuivi ses discussions virtuelles sur les questions liées à la définition commune du terme « résidu ». Des études de cas s'appuyant sur les données de composés spécifiques sont en cours d'évaluation.
35. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA est convenue des conclusions et recommandations susmentionnées, et soutient la poursuite des travaux sur cette question.

Considérations générales sur l'utilisation de documentations scientifiques dans l'évaluation des risques

36. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a constaté que les données optimales d'une évaluation scientifique des risques proviennent d'études menées et présentées conformément à des directives internationales, et menées conformément aux BPL, le cas échéant. Dans l'idéal, les rapports d'études devraient comporter des données individuelles plutôt que de simples résumés statistiques. Cependant, le JECFA a reconnu que les documents scientifiques publiés pouvaient fournir des preuves pour étayer l'évaluation, et il a affirmé prendre en considération l'ensemble des preuves pertinentes (par exemple, thèses et publications révisées par des homologues) dans l'évaluation des risques. Cette documentation devrait être en anglais. Si la langue d'origine de la publication n'est pas l'anglais, le promoteur devrait fournir une traduction appropriée.
37. Pour l'évaluation toxicologique, les rapports publiés sur les études de toxicité devraient contenir des informations détaillées sur l'étude, y compris, le cas échéant : les caractéristiques des animaux traités (âge, poids, sexe, espèce, et souche ou race), la méthodologie expérimentale (nombre de groupes traités, doses administrées, nombre d'animaux par groupe, durée et calendrier du traitement, et voie et mode d'administration), la substance administrée (identité, source, pureté et formulation utilisée), les points finals mesurés (avec des informations suffisantes pour évaluer les méthodes utilisées, par exemple une référence publiée) et la synthèse des résultats comprenant des informations statistiques appropriées (par exemple, moyenne et écart-type).
38. Pour l'évaluation des résidus, les rapports publiés devraient contenir au minimum des informations détaillées sur l'étude, y compris, le cas échéant : les caractéristiques des animaux traités (âge et poids), la méthodologie expérimentale, les conditions d'utilisation (formulation du médicament, voie et mode d'administration, dose ou doses utilisées, nombre d'administrations et intervalle entre les doses), la méthode analytique (description, plage, résultats de validation, LD et LQ), les calendriers d'échantillonnage, les paramètres pharmacocinétiques, et la synthèse des données de déplétion des résidus (moyenne ou données médianes avec écart-type). Si la publication concerne les études de radiomarquage, des informations suffisantes sur la position du radiomarquage, l'activité et les titrages réalisés doivent être fournies pour permettre d'évaluer l'étendue du métabolisme, les voies métaboliques, l'excrétion urinaire et fécale, ou la déplétion du MR et des résidus tissulaires totaux avec leurs ratios, en fonction du type d'étude. Dans l'idéal, l'ensemble des données et des paramètres individuels devrait être rapporté.
39. Le JECFA *ne sera pas* en mesure d'utiliser les rapports dans lesquels il manque des informations essentielles. Les promoteurs sont donc invités à tenir compte de ces points lorsqu'ils soumettent un dossier de données pour évaluation par le JECFA.

Effets microbiologiques sur l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

¹³ CX/RVDF 20/25/9 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=25>

40. Le JECFA évalue le risque chronique de résidus de médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs d'aliments dans les aliments en déterminant une DJA, à partir des effets toxicologiques ou pharmacologiques. Dans le cas de médicaments vétérinaires affichant une activité antibactérienne, les effets sur le microbiote intestinal humain sont également évalués, ce qui permet de définir une DmJA.
41. Le JECFA suit les directives VICH GL36 qui fournissent une approche par étapes afin de déterminer si les résidus de médicaments ayant une activité antimicrobienne sur le colon humain restent actifs d'un point de vue microbiologique, et s'il est nécessaire de déterminer une DmJA. Deux points finals pour la santé humaine sont pris en considération dans cette évaluation : la disruption de la colonisation du microbiome intestinal humain et la hausse de la ou des populations de bactéries résistantes dans le microbiome intestinal humain. La résistance est définie dans les directives comme la hausse de la ou des populations de bactéries présentes dans le tractus intestinal et qui sont insensibles au médicament testé ou à tout autre médicament antimicrobien. Les méthodes adaptées à ces évaluations ont été indiquées par la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA, conformément aux directives VICH GL36.
42. La quatre-vingt-huitième réunion du JECFA a noté que, même si les promoteurs fournissent en général des données appropriées sur la disruption de la barrière de colonisation, ils apportent rarement les données permettant de traiter le point final de résistance antimicrobienne. Sans ces informations, le JECFA peut se trouver dans l'impossibilité de réaliser son évaluation, ce qui entraîne l'incapacité d'établir une DJA pour le composé, comme cela a été le cas pour la fosfomycine lors de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA. Le Comité souligne donc la nécessité pour les promoteurs de tenir compte du potentiel des médicaments vétérinaires en termes de résidus dans les aliments pour le développement de la résistance dans le microbiote du tractus gastro-intestinal lorsqu'ils soumettent un dossier de données pour évaluation par le JECFA. Des systèmes de test in vivo et in vitro adaptés ainsi que des méthodes de définition des NOAEC et des NOAEL pour le point final de résistance antimicrobienne sont fournis dans les directives VICH GL36.

Chapitres mis à jour dans le document Environmental Health Criteria 240¹⁴ – Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food (Critères de santé environnementale 240 – Principes et méthodes pour l'évaluation des risques des substances chimiques dans les aliments)

43. Depuis la publication du document EHC 240 en 2009, la science et les pratiques d'évaluation des risques ont évolué. La FAO et l'OMS ont récemment finalisé plusieurs projets dans l'optique de mettre à jour les (sous-)chapitres comme suit :
 - **Section 4.5 – Genotoxicity (Génotoxicité)¹⁵** : La mise à jour de la section 4.5 sur la génotoxicité, publiée en novembre 2020, sera intégrée dans la version en ligne du document EHC 240 au cours des mois à venir.
 - **Chapitre 5 – Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values (Évaluation des doses-réponses et dérivation des valeurs sanitaires de référence)¹⁶** : La mise à jour du chapitre 5 sur l'évaluation des doses-réponses et la dérivation des valeurs sanitaires de référence, publiée en décembre 2020, sera intégrée dans la version en ligne du document EHC 240 au cours des mois à venir.
 - **Chapitre 6 : Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food (Évaluation de l'exposition par voie alimentaire des substances chimiques dans les aliments)¹⁷** : La mise à jour du chapitre 6 sur l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire des substances chimiques dans les aliments, publiée en novembre 2020, sera intégrée dans la version en ligne du document EHC 240 au cours des mois à venir.
 - **Section 9.1.4.2 – Enzymes¹⁸** : La mise à jour de la section 9.1.4.2 sur les enzymes, publiée en novembre 2020, sera intégrée dans la version en ligne du document EHC 240 au cours des mois à venir.

Évaluation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : considérations liées à la gestion des données sous-optimales

44. Tandis que le processus d'évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires continue à évoluer avec l'émergence de nouvelles données, le JECFA rencontre une problématique récurrente lorsque des données sous-optimales ou incomplètes sont fournies pour étayer une évaluation solide des risques. De récents développements dans l'évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires sont décrits dans une nouvelle publication, y compris les conséquences spécifiques de données sous-optimales dans le processus

¹⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

¹⁵ https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf?sfvrsn=8ec3434_2

¹⁶ https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter5-dose-response.pdf?sfvrsn=32edc2c6_5

¹⁷ https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter6-dietary-exposure.pdf?sfvrsn=26d37b15_6

¹⁸ https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section9-1-4-2-enzymes.pdf?sfvrsn=e238e86e_2

d'évaluation des risques. Le cas échéant, des solutions pratiques sont également mises en avant. Des exemples issus de récentes évaluations de médicaments vétérinaires réalisées par le JECFA sont fournis pour quantifier et illustrer clairement les concepts décrits. Les informations fournies sont destinées à faciliter l'obtention de meilleures données qualitatives, ce qui permet de mener des évaluations de risques plus rapides et plus solides sur les résidus de médicaments vétérinaires.

45. Le document¹⁹ a été publié dans *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (volume 118, décembre 2020).

Harmonisation de la méthodologie d'évaluation de l'exposition chronique par voie alimentaire à des résidus de composés utilisés en tant que pesticides et médicaments vétérinaires

46. L'évaluation des risques liés aux résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires dans les aliments est un domaine en constante évolution. Au cours des dernières années, le JECFA et la JMPR ont mené diverses activités pour garantir, dans la mesure du possible, l'harmonisation des approches utilisées afin de respecter la base scientifique la plus saine possible pour l'évaluation des risques.
47. Le document²⁰ a été publié l'an dernier dans *Critical Review in Toxicology* (*Crit Rev Toxicol.* 2019 ; 49(1):1-10) et décrit les modèles employés par les deux Comités pour évaluer l'exposition chronique par voie alimentaire et illustrer les résultats des évaluations de l'exposition chronique combinée par voie alimentaire pour huit composés utilisés à la fois comme pesticides et médicaments vétérinaires. Ces travaux comparent les résultats des modèles employés par la JMPR et le JECFA avec les estimations nationales de 17 pays.

Activités sur la sécurité sanitaire des produits destinés à l'alimentation animale qui concerne la sécurité sanitaire des produits destinés à l'alimentation humaine et les travaux du CCRVDF

48. Les informations relatives à ces activités seront fournies dans le document CX/RVDF 20/25/3-Add.1²¹.

Activités sur la résistance antimicrobienne

49. Cette section récapitule les mises à jour des activités liées à la résistance antimicrobienne qui ont été menées depuis la dernière session du CCRVDF.
50. La JEMRA, en collaboration avec l'OIE, a publié un rapport de réunion intitulé *Foodborne AMR: Role of the Environment, Crops and Biocides (Résistance antimicrobienne : Rôle de l'environnement, des cultures et des biocides) (MRA 34)*²².
51. Le Groupe spécial de coordination interinstitutions (IACG) sur la résistance aux antimicrobiens des Nations Unies a été constitué par le Secrétaire général des Nations Unies à la suite de la Réunion de haut niveau des Nations Unies sur la résistance aux antimicrobiens. L'IACG a rassemblé des partenaires des Nations Unies, des organisations internationales et des personnes ayant une expertise dans les domaines de la santé humaine, animale et végétale, ainsi que dans les secteurs de l'alimentation humaine et animale, du commerce, du développement et de l'environnement, afin de formuler un plan directeur pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Le Secrétariat de l'IACG a bénéficié de l'appui de l'OMS et des contributions de la FAO et de l'OIE. L'IACG a achevé son mandat le 29 avril 2019, date à laquelle il a présenté son rapport²³ au Secrétaire général des Nations Unies.
52. Outre une consultation sur deux ans, le groupe tripartite a élaboré un cadre de suivi et d'évaluation²⁴ pour le PAM, qui comprend une liste harmonisée d'indicateurs pour le suivi à l'échelle nationale et mondiale. Le groupe tripartite élabore actuellement pour les pays des orientations sur la création de cadres nationaux de suivi pour les PAN par le biais d'évaluations de terrain et documentaires dans les pays.
53. Le TFAMR développe actuellement de nouvelles directives du Codex sur le suivi et la surveillance intégrés de la résistance antimicrobienne d'origine alimentaire et la mise à jour du *Code d'usages visant à réduire au minimum et à maîtriser la résistance aux antimicrobiens* (CXC 61-2005). Le Groupe intergouvernemental spécial s'est réuni à Pyeongchang (République de Corée) en décembre 2019 (REP20/AMR)²⁵.
54. Compte tenu de la nature transnationale et multisectorielle de la résistance antimicrobienne, mais aussi du soutien requis par les pays et les autres parties prenantes, la collaboration tripartite intensifie ses efforts pour

¹⁹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020302324?via%3Dihub>

²⁰ <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2019.1578729>

²¹ <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=25>

²² <http://www.fao.org/3/ca6724en/ca6724en.pdf>

²³ <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>

²⁴ <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/monitoring-evaluation/tripartite-framework/en>

²⁵ <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=TFAMR&session=7>

aider les pays à contrer de toute urgence cette menace immédiate par le biais de l'approche « Une seule santé », et a donc lancé un fonds fiduciaire multipartenaire contre la résistance aux antimicrobiens. Ce fonds fiduciaire est une initiative multipartite, intersectorielle et stratégique qui vise à optimiser les partenariats et les financements au travers du pouvoir de mobilisation et de coordination du groupe tripartite, mais aussi de ses mandats et de son expertise technique, dans le but de limiter le risque de résistance antimicrobienne et de contribuer à la réalisation des ODD en focalisant les PAN « Une seule santé » sur la résistance antimicrobienne.

55. Le groupe tripartite FAO/OIE/OMS met actuellement sur pied un Secrétariat commun qui dirigera et coordonnera la réponse globale à la résistance antimicrobienne, en étroite collaboration avec les organisations de l'ONU et d'autres acteurs. Le Secrétariat consolidera la coopération entre la FAO, l'OIE et l'OMS en exploitant leurs mandats et leurs avantages respectifs pour formuler une réponse globale conforme à l'approche « Une seule santé ».
56. Après l'obtention d'un consensus sur un projet de portail collaboratif de données sur la résistance antimicrobienne, le projet de système de surveillance tripartite intégré a été examiné à tous les niveaux par le groupe tripartite et approuvé lors des réunions de direction tripartites de 2017 et 2018. Une étude de faisabilité a alors été réalisée : elle regroupe tous les détails techniques abordés et convenus par le personnel des trois organisations travaillant sur la surveillance de la résistance antimicrobienne à la date du 30 avril 2019. La plateforme TISSA constitue une première étape vers un système de surveillance intégré pour la résistance antimicrobienne et l'utilisation des antimicrobiens. Cependant, la structure informatique actuellement proposée reste flexible : elle peut être élargie et héberger d'autres types de données, liens et documents. La plateforme TISSA est une excellente occasion de démontrer la réussite du groupe tripartite. Elle peut être réalisée en peu de temps et elle aura vraisemblablement un fort impact au niveau mondial, mais aussi au niveau national, en incitant à créer des bases de données nationales sur la résistance antimicrobienne et l'utilisation des antimicrobiens.
57. Le groupe OMS-AGISAR a été dissous. Un nouveau groupe AGISAR tripartite devrait apporter une aide technique supplémentaire au groupe tripartite sur les questions liées à la résistance antimicrobienne.

ACRONYMES UTILISÉS DANS CE DOCUMENT

DJA	Dose journalière admissible
AGISAR	Groupe consultatif de l’OMS sur la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens
T-AGISAR	Groupe consultatif tripartite sur le soutien intersectoriel de la résistance aux antimicrobiens
RAM	Résistance antimicrobienne
AMR-MPTF	Fonds fiduciaire multipartenaire contre la résistance aux antimicrobiens
AMU	Utilisation des antimicrobiens
DrfA	Dose de référence aiguë
CCPR	Comité du Codex sur les résidés de pesticides
CCRVDF	Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments
CXG	Directives du Codex
EHC	Critères de santé environnementale
FAO	Organisation des Nations Unies pour l’alimentation et l’agriculture
PAM	Plan d’action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens
GL	Directives
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPV	Bonnes pratiques vétérinaires
VSR	Valeurs sanitaires de référence
IACG	Groupe spécial de coordination interinstitutions sur la résistance aux antimicrobiens
JECFA	Comité mixte FAO/OMS d’experts des additifs alimentaires
JEMRA	Consultations mixtes FAO/OMS d’experts de l’évaluation des risques biologiques
JMPR	Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides
LC	Chromatographie liquide
LD	Limite de détection
LQ	Limite de quantification
PAN	Plan d’action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens
DmJA	DJA microbiologique
MR	Résidu marqueur
MRA	Évaluation des risques microbiologiques
LMR	Limite maximale de résidus
MS	Spectrométrie de masse
NOAEC	Concentration sans effet nocif observé
NOAEL	Dose sans effet nocif observé
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
SD	Écart-type
ODD	Objectifs de développement durable
TFAMR	Groupe intergouvernemental spécial du Codex sur la résistance aux antimicrobiens
TISSA	Système de surveillance tripartite intégré
TJS	Secrétariat commun tripartite
TR	Résidu total
TRR	Résidu radioactif total
TRS	Série des rapports techniques
TTC	Seuil de préoccupation toxicologique
ONU	Organisation des Nations Unies
VICH	Coopération internationale pour l’harmonisation des exigences techniques pour l’enregistrement des médicaments vétérinaires
OMS	Organisation mondiale de la Santé