



**PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES**  
**COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES**  
**ALIMENTS**

Vingtième session

*San Juan, Puerto Rico, 7 - 11 mai 2012*

**AVANT-PROJET DE LISTE DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À ÉVALUER OU À**  
**RÉÉVALUER EN PRIORITÉ PAR LE JECFA**

**Réponses du Canada, du Chili et du Costa Rica à la lettre circulaire CL 2010/50-RVDF**

**CANADA**

*Renseignements d'ordre administratif*

1. Membre(s) soumettant la demande d'inscription :

**Canada**

2. Noms des médicaments vétérinaires :

**Violet de gentiane (n° de CAS 548-62-9)**

3. Marques :

**Co-op Pinkeye spray** (Interprovincial Co-op Ltd), **Cristisol** (Dominion Veterinary Laboratories Ltd.), **Pinkeye guard** (Dominion Veterinary Laboratories Ltd.), **Pinkeye spray** (Citadel Animal Health), **Wound and Pinkeye spray** (Bimeda-MTC Animal Health Inc.)

4. Appellations chimiques:

**Chlorure de pararosaniline hexaméthyl**

5. Noms et adresses des principaux fabricants :

Plusieurs sociétés produisent la matière active médicamenteuse.

*But, champ d'application et justification*

6. Identification de la question de sécurité alimentaire (danger dû aux résidus)

Le violet de gentiane (VG), aussi appelé violet de cristal, est un colorant au méthane de triphényle étroitement lié au vert malachite. Ce colorant présente des propriétés antibactériennes, antifongiques et antiparasitaires et a été utilisé dans le passé en médecine humaine et vétérinaire, y compris en aquaculture. Son application se fait principalement par voie topique. Nombre de pays membres (Australie, États-Unis) ont retiré l'homologation du violet de gentiane pour utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation soit comme médicament vétérinaire ou comme additif dans les aliments pour le bétail. En effet, des études menées aux États-Unis dans le cadre du National Toxicology Program ont démontré que le bleu de gentiane était potentiellement cancérigène chez les rongeurs. D'autres études ont montré qu'il était potentiellement mutagène. Cependant, les produits contenant du violet de gentiane sont encore utilisés dans certains pays membres (par exemple, préparations topiques au Canada). Bien que son utilisation en aquaculture dans les pays en développement ne soit pas bien documentée, les produits de poisson importés aux États-Unis, dans l'Union européenne et au Canada sont parfois confirmés positifs pour la présence de violet de gentiane ou de son métabolite, le violet leucogentiane. Cette situation a entraîné la publication de mises en garde à l'importation par différents organismes de réglementation, ainsi que la prise de mesures liées à la conformité

et à la mise en application des règles, avec les inconvénients que cela peut avoir pour le commerce.

Le JECFA a récemment évalué un composé connexe, le vert de malachite. Toutefois, compte tenu du potentiel cancérigène de ce composé, le JECFA n'a pu établir de DJA ou de LMR pour ce composé ou pour le vert leucomalachite, et a donc recommandé qu'il ne soit pas administré aux animaux destinés à la consommation. Dans ce contexte et compte tenu de l'effet cancérigène attesté du violet de gentiane dans le modèle utilisant des rongeurs, la dix-neuvième session du CCRVDF a convenu de l'inclure à la liste de produits prioritaires, pourvu qu'un engagement soit pris pour fournir une série de données. Le Canada a convenu de préparer une série de données pour l'évaluation réalisée par le JECFA. Ces données proviendront principalement d'une revue des études publiées. La demande visant à inclure le violet de gentiane dans la liste de composés prioritaires a été formulée puisque le Canada a compilé un recueil des études publiées et qu'il est en mesure de soumettre le dossier pour l'évaluation du JECFA.

#### 7. Conformité aux critères justifiant l'inscription dans la liste prioritaire

Ce composé répond aux critères d'ajout à la liste de priorité pour les raisons suivantes :

- Un membre (le Canada) propose que le composé soit évalué
- Le composé est approuvé pour usage topique dans au moins un pays membre (le Canada). Toutefois, le Canada n'a pas réévalué récemment si la preuve scientifique existante justifiait son utilisation continue chez les animaux producteurs d'aliments. D'autres pays qui ont réévalué le composé ces dernières années ont estimé qu'il présentait un danger lorsqu'il était administré à des animaux destinés à la consommation, et ont décidé de révoquer son homologation.
- Le composé présente un risque pour la santé publique et/ou pour le commerce. Il a été prouvé que ce composé est cancérigène et qu'il peut avoir des effets génotoxiques, et de nombreux pays ont émis des avis imposant une tolérance zéro ou de très faibles limites dans la mesure requise pour obtenir l'effet attendu (par exemple, 0,5 ppm dans l'UE et au Canada) pour les résidus de ce composé dans les aliments.
- Ce produit est disponible commercialement dans de nombreux pays.
- Le Canada s'est engagé à présenter un dossier résumant les résultats de l'examen des études publiées et à compiler les études soumises par les pays membres.

#### 8. Justification de l'utilisation

Dans les pays où il est utilisé, ce produit est souvent autorisé sans l'évaluation de données scientifiques qui serait requise pour l'approbation d'un nouveau composé destiné aux animaux producteurs d'aliments. En médecine vétérinaire, il est utilisé principalement en application topique, et il existe actuellement d'autres solutions présentant de moindres risques. Ce composé n'est pas utilisé en aquaculture au Canada. Il reste à évaluer si le maintien de son utilisation chez les animaux destinés à la consommation, y compris en aquaculture est justifiée. Cependant, comme ce composé est peu coûteux, cela pourrait constituer un incitatif économique pour son utilisation dans certains pays en développement.

#### 9. Pratiques de l'utilisation vétérinaire

Au Canada, le médicament est utilisé pour un usage topique afin de traiter les infections de la peau et la kératite infectieuse (pink eye).

#### 10. Produits pour lesquels des LMR Codex sont demandées

Le violet de gentiane est approuvé pour un usage topique chez les bovins, les porcs, les moutons, les chèvres et les chevaux. Cependant, la question pour le JECFA est de savoir s'il serait possible d'établir une DJA pour ce composé, et si son utilisation soutenue chez les animaux producteurs d'aliments serait sans danger pour la santé humaine. L'établissement de LMR passerait après l'évaluation visant à déterminer si une DJA peut être établie pour ce composé.

*Besoin d'évaluation des risques et questions adressées aux évaluateurs de risques*

#### 11. Identifier la faisabilité de mener l'évaluation dans un délai raisonnable

Lorsqu'un examen exhaustif des études publiées est mené et que toutes les références citées sont versées dans le dossier, ce dossier peut être évalué comme une soumission régulière au JECFA. Cependant, comme le

composé est également présent dans l'environnement sous forme de contaminant à cause des nombreux usages industriels et en laboratoire, il faudrait éventuellement adopter une approche concertée et étendue pour l'évaluer.

12. Questions spécifiques adressées aux évaluateurs de risque

Il a été demandé au JECFA d'évaluer si les preuves scientifiques actuelles peuvent justifier l'utilisation continue de ce produit dans les animaux destinés à la consommation, et le cas échéant, si le JECFA pourrait fixer une DJA et des LMR pour le violet de gentiane chez plusieurs espèces d'animaux producteurs d'aliments. Les études publiées qui seront soumises au JECFA indiquent également que le composé et ses métabolites sont présents dans l'environnement ; le JECFA devra peut-être tenir compte de cela aussi dans son évaluation. Comme le dossier ne renferme pas toutes les études toxicologiques typiques requises selon les directives actuelles, le JECFA pourrait devoir adopter plusieurs approches alternatives (par exemple, BMDL, MOE, etc.) pour réaliser l'évaluation du violet de gentiane.

*Information disponible<sup>1</sup>*

13. Pays où le médicament vétérinaire est enregistré

Canada

14. LMR nationales/régionales, ou tout autre seuil de tolérance applicable

Non disponible

15. Liste des données disponibles (pharmacologie, toxicologie, métabolisme, déplétion des résidus, méthodologie analytique)

Une brève revue des données disponibles est jointe à cette demande.

*Calendrier*

16. Date à laquelle les données pourraient être soumises au JECFA

La série de données est prête et pourrait être soumise en tout temps sur demande.

## **CHILI**

*Renseignements d'ordre administratif*

1. Membre(s) soumettant la demande d'inscription

Chili

2. Noms des médicaments vétérinaires

a) *Fluméquine*

b) *Benzoate d'émevactine*

c) *Acide oxolinique*

3. Marques

a) *Fluméquine*

- Flumepren 10 %

- Flox-Feed 80 %

- Flumepren 80 %

b) *Benzoate d'émevactine*

- Slice 0,2 %

- Calbiofarm

- Quinafish

---

<sup>1</sup> Le Membre qui établit un profil de risque préliminaire devrait tenir compte des dernières mises à jour publiées par le JECFA en matière de données requises pour l'évaluation d'un médicament vétérinaire en vue d'établir des DJA/LMR.

c) *Acide oxolinique*

- Bandrol 80 %
- Litoflox 80 %

4. Appellations chimiques

a) *Fluméquine*

7-fluoro-12-méthyl-4-oxo-1-azatricyclo [7.3.1.05,13] trideca-2,5,7,9(13)-tétraène-3-carboxylique acid  
 $C_{14}H_{12}FNO_3$

b) *Benzoate d'émamectine*

Un mélange d'ivermectine naturelle et d'ivermectine diméthylamino-4'-désoxy 4' B1a et B1b  
 $C_{56}H_{81}NO_{15}$  (Benzoate d'émamectine B1a +  $C_{55}H_{79}NO_{15}$  Benzoate d'émamectine B1b)

c) *Acide oxolinique*

5-Ethyl- 8-oxo- 5,8-dihydro [1,3] dioxolo [4,5-g]quinoline-7-carboxylique acid  
 $C_{13}H_{11}NO_5$

5. Noms et adresses des principaux fabricants

a) *Fluméquine*

- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile
- Veterquímica S.A., Camino a Lonquén 10.387, Maipú, Santiago de Chile.

b) *Benzoate d'émamectine*

- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile
- Laboratorios Recalcine S.A.
- Schering Plough Ltda./Intervet Chile Ltda., Mariano Sánchez Fontecilla 310, piso 7, Las Condes, Santiago. Av. Pedro de Valdivia 295, Providencia, Santiago de Chile.

c) *Acide oxolinique*

- Veterquímica S.A., Camino a Lonquén 10.387, Maipú, Santiago de Chile
- Centrovét Ltda., Av. Cerrillos 602, Cerrillos, Santiago de Chile

*But, champ d'application et raison d'être*

6. Identification de la question de sécurité alimentaire (danger dû aux résidus)

Il faut d'une part disposer de produits pharmaceutiques pour le traitement des maladies du saumon en aquaculture, mais aussi par ailleurs veiller à la santé des consommateurs et éviter la présence de résidus dans les produits alimentaires destinés à la consommation humaine.

Les résidus de produits pharmaceutiques présents dans la chair de saumon et de truite peuvent provoquer des changements dans la flore intestinale de l'homme, l'acquisition de résistance aux micro-organismes et l'induction d'allergies chez les personnes sensibles.

7. Conformité aux critères justifiant l'inscription dans la liste prioritaire

Les antibiotiques et les antiparasites mentionnés sont essentiels à la production nationale de la truite et des salmonidés, car ils constituent un moyen incontournable de traitement thérapeutique nécessaire à la lutte contre les bactéries et les infections parasitaires; aucune autre solution thérapeutique ou préventive efficace à cet égard n'a été découverte à ce jour. Son efficacité clinique et la disponibilité d'une gamme étendue d'outils thérapeutiques, ainsi que l'application des meilleures pratiques et d'une rotation thérapeutique permettent de diminuer l'impact du produit sur l'environnement et de prévenir ou de réduire la résistance aux bactéries et aux parasites.

Les médicaments vétérinaires mentionnés sont vendus comme produit homologué pour les espèces énoncées, et sont également utilisés de préférence pour le traitement de deux des principales maladies affectant la production en aquaculture du saumon chilien, soit le syndrome de rickettsies chez le saumon et la « Caligiasis ».

Par conséquent, pour assurer la protection de la santé publique, il est nécessaire de définir la teneur maximale admissible de résidus dans la chair de saumon et de truite pour éviter les effets prévisibles chez les consommateurs.

### *Éléments du profil de risque*

#### 8. Justification de l'utilisation

##### a) *Fluméquine*

En raison de son large éventail d'action, de son absorption rapide, de son mécanisme d'action bactéricide, de sa capacité de pénétration intracellulaire, entre autres caractéristiques, le fluméquine est le produit de choix pour la lutte contre les signes cliniques de maladie causée par les bactéries à gram positif et à gram négatif. En raison de son caractère lipophile, ce produit présente une bonne répartition tissulaire et une bonne pénétration des membranes cellulaires, ce qui en fait le choix tout indiqué pour lutter contre les organismes à reproduction intracellulaire, comme la rickettsie. Ce médicament est particulièrement recommandé en aquaculture pour contrôler plusieurs infections bactériennes telles que les suivantes :

- Le syndrome de la rickettsie chez le saumon, causé par *Piscirickettsia salmonis*, contre lequel les vaccins mis au point jusqu'ici ne s'avèrent pas encore pleinement efficaces.
- La furonculose des salmonidés d'élevage, qui est causée par des infections atypiques d'*Aeromonas salmonicida*.
- Plusieurs maladies affectant des espèces d'eau douce et causées par des bactéries du genre *Flavobacterium*, comme *Flavobacterium columnare* et *Flavobacterium psychrophilum*, contre lesquelles les vaccins s'avèrent d'une efficacité limitée, voire nulle.
- La vibriose chez les poissons à nageoires et les crustacés causée par *Vibrio anguillarum* et par d'autres espèces apparentées.

Le produit est également parfois utilisé chez les espèces de salmonidés pour l'edwardsiellose causée par *Edwardsiella tarda* et la pasteurellose causée par *Pasteurella piscicida*.

##### b) *Benzoate d'émamectine*

Il s'agit du produit de déparasitage par excellence pour contrôler le pou de mer à tous les stades parasitaires et à toutes ses phases de développement. Au Chili, ce parasite est dû à l'espèce *Caligus rogercresseyi*.

La caligidose est une maladie parasitaire très répandue au Chili et ailleurs dans le monde. Cette maladie a de graves répercussions, directes et indirectes, sur la santé et le potentiel de production des espèces de saumon et de truite.

##### c) *Acide oxolinique*

L'acide oxolinique est un important substitut qui a sa place parmi les médicaments vétérinaires utilisés en rotation en aquaculture. Ce produit est habituellement prescrit pour traiter les infections comme la septicémie hémorragique bactérienne (causée par différentes espèces d'*Aeromonas* et de *Pseudomonas*), la furonculose (causée par *Aeromonas salmonicida*) et plus généralement pour prévenir les maladies d'espèces d'eau douce causées par le *flavobacterium*.

Toutes ces maladies sont présentes et largement répandues dans le pays.

#### 9. Pratiques de l'utilisation vétérinaire

##### a) *Fluméquine*

Voie orale : 10-30 mg/kg pc/jour pendant 10-15 jours dans la ration

##### b) *Benzoate d'émamectine*

Voie orale : 50 µg/kg pc/jour pendant sept jours dans la ration

c) *Acide oxolinique*

Voie orale : 10-30 mg/kg pc/jour pendant 10-15 jours dans la ration

10. Produits pour lesquels des LMR Codex sont demandées

a) *Fluméquine*

b) *Benzoate d'émamectine*

c) *Acide oxolinique*

*Besoin d'évaluation des risques et questions adressées aux évaluateurs de risques*

11. Identifier la faisabilité de mener l'évaluation dans un délai raisonnable

12. Questions spécifiques adressées aux évaluateurs de risque

Fixer des LMR pour les médicaments proposés, parce qu'il s'agit de médicaments dûment homologués et largement utilisés pour traiter les maladies en aquaculture à l'échelle nationale, dont certains sont déjà assortis de LMR dans d'autres pays importateurs, y compris le Chili.

*Renseignements disponibles<sup>1</sup>*

13. Pays où le médicament vétérinaire est enregistré

Pour n'en citer que quelques-uns :

Fluméquine : Union européenne

Benzoate d'émamectine : Union européenne

Acide oxolinique : Union européenne

14. LMR nationales/régionales, ou tout autre seuil de tolérance applicable

<b>Produit pharmaceutique</b>	<b>Chili</b>	<b>Union européenne</b>	<b>Japon</b>
Acide oxolinique	100 µg/ kg	100 µg/ kg	50 µg/ kg
Fluméquine	600 µg/ kg	600 µg/ kg	500 µg/ kg
Benzoate d'émamectine	100 µg/ kg	100 µg/ kg	100 µg/ kg

15. Liste des données disponibles (pharmacologie, toxicologie, métabolisme, déplétion des résidus, méthodologie analytique)

*Calendrier*

16. Date à laquelle les données pourraient être soumises au JECFA

**COSTA RICA**

Le Costa Rica est reconnaissant de cette occasion de présenter ses observations en réponse à la lettre CL 2010/50-RVDF, Appel d'observations / Information sur la liste prioritaire de médicaments vétérinaires devant être évalués ou réévalués par le JECFA

À cause de la réglementation actuelle, il nous est très difficile de proposer des médicaments vétérinaires à inclure à cette liste prioritaire de médicaments vétérinaires devant être évalués ou réévalués.

**Justification :**

En raison des paramètres actuels et de tous les documents que nous devons présenter pour inclure des produits à la liste prioritaire de médicaments devant être évalués ou réévalués par le JECFA, il nous est impossible de contribuer aux données scientifiques, et ce en dépit du fait que bon nombre des médicaments qui n'ont pas été évalués par le JECFA sont homologués dans notre pays et y sont utilisés depuis longtemps.