



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

DOCUMENT DE TRAVAIL SUR UNE POLITIQUE POUR L'ÉTABLISSEMENT DE LMR
OU D'AUTRES LIMITES DANS LE MIEL

(Rapport du groupe de travail électronique du CCRVDF sur le miel dirigé par le Royaume-Uni, avec l'assistance de l'Australie, de l'Autriche, de la Belgique, du Canada, de Chypre, de la République tchèque, du Danemark, de l'Union européenne, de la France, de l'Allemagne, de la Hongrie, du Japon, de la Libye, de la Lituanie, des Pays-Bas, des Philippines, du Portugal, de la Suède, de la Suisse, du Royaume-Uni, des États-Unis d'Amérique, de l'Uruguay et de l'IFAH)

Introduction

1. Le Secrétariat du JECFA a informé la dix-neuvième session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) à Burlington, aux États-Unis (30 août - 3 septembre 2010) qu'il n'existait aucune recommandation ou procédure précise que le JECFA pourrait suivre pour recommander des LMR pour le miel lorsqu'une dose journalière admissible (DJA) est disponible, et a mentionné que le JECFA pourrait tirer profit de l'élaboration de directives précises. Par conséquent, la dix-neuvième session du CCRVDF a convenu de constituer un groupe de travail sous la présidence du Royaume-Uni. Le mandat de ce groupe de travail est le suivant :

- Proposer, pour examen par la vingtième session du CCRVDF, une politique d'évaluation des risques à l'intention du JECFA lorsque le Comité a besoin de son avis pour fixer des limites appropriées pour le miel.

Délibérations du groupe de travail électronique

2. Le groupe de travail a travaillé principalement par messagerie électronique; la création d'un forum électronique à l'initiative du Royaume-Uni a facilité l'échange des observations et des documents. Le groupe de travail a cherché à :

- i. rassembler les données des autorités nationales qui ont autorisé l'usage de médicaments vétérinaires destinés aux abeilles dont le miel est récolté pour la consommation;
- ii. examiner les critères utilisés par les autorités nationales compétentes et cerner les paramètres communs ou connexes utilisés pour autoriser ces médicaments; et
- iii. proposer une politique d'évaluation des risques que le JECFA pourrait utiliser lorsque le Comité a besoin de son avis pour fixer des limites appropriées pour le miel.

3. Le présent document reflète les observations et les avis des pays et des organisations qui suivants :

- Australie, Autriche, Belgique, Canada, Chypre, République tchèque, Danemark, Union européenne, France, Allemagne, Hongrie, Japon, Libye, Lituanie, Pays-Bas, Philippines, Portugal, Suède, Suisse, Royaume-Uni, États-Unis d'Amérique, Uruguay et IFAH.

Réponse à l'appel initial de données

4. Les réponses de 19 pays et organisations ont été reçues suite à l'appel de données. Parmi ces réponses, une provenait de l'Union européenne et 12 provenaient d'États membres de l'Union européenne (UE). Six réponses provenaient de pays non membres de l'UE.

Dossiers de données

5. Tous les répondants doivent présenter un imposant dossier de données avant d'obtenir une autorisation d'usage de médicaments pour les abeilles mellifères. Ces dossiers doivent comprendre des justifications concernant la qualité, l'efficacité et l'innocuité du traitement, et sont soumis à un examen indépendant mené par un éventail d'évaluateurs scientifiques et techniques dans chacun des pays ayant répondu à l'appel de données. Toutefois, dans certains pays, les traitements peuvent être considérés comme des médicaments vétérinaires et/ou des pesticides, de sorte que cet examen doit être coordonné en cas de chevauchement.

Périodes de retrait après l'administration du traitement aux abeilles et limites de résidus acceptables

6. La majorité des pays et des organisations convenaient qu'il est peu pratique de définir des périodes de retrait pour les traitements apicoles et appliquent donc un délai de retrait dit « zéro jour » après le traitement et avant le début de la production de miel. Toutefois, au Japon, l'organisme chargé de l'innocuité des aliments a examiné les données toxicologiques disponibles pour la mirosamycine (Apiten) et a fixé la DJA à 0,004 mg/kg/jour. Une LMR de 0,05 mg/kg, soit une valeur égale à la limite de quantification de la méthode analytique en vigueur à la même époque, a été fixée pour la mirosamycine dans le miel. Afin de respecter cette LMR, la période de retrait a été fixée à 14 jours, d'après une étude sur les résidus dans le miel considérant un échantillonnage effectué 3, 7, 10, 14 et 21 jours après l'administration du médicament.

7. Dans les situations où un délai de retrait « zéro jour » n'est pas applicable ou possible (par exemple lorsque le traitement doit absolument être administré pendant la période de production de miel pour maintenir les abeilles en bonne santé en cas de flambée épidémique), les conditions d'utilisation du médicament (avertissements) et les conditions d'admission du miel dans la chaîne alimentaire doivent être spécifiées. Exemples de ces situations :

- Le miel ou le sirop entreposé pendant la période d'administration du médicament dans les rayons de miel excédentaire doit être retiré suite à la médication finale et ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine.
- Le miel provenant de la zone de couvée des colonies traitées avec ce médicament ne doit pas être extrait pour la consommation humaine.

8. De nombreuses autorités autorisent certes une période de retrait de « zéro jour » pour le miel, mais des limites maximales de résidus (LMR) et d'autres limites (comme les « limites fonctionnelles de résidus » [LFR] appliquées au Canada) peuvent également s'appliquer à ce produit. Les LMR sont établies après examen des dossiers contenant des données détaillées (sur la toxicologie et la dissipation des résidus). Les LFR sont établies d'après les rapports existants d'évaluation des données toxicologiques (chez d'autres espèces) et selon une approche axée sur le risque par extrapolation des données sur les résidus. Seuls les médicaments dont l'usage a été approuvé dans d'autres espèces destinées à l'alimentation sont assortis d'une dose journalière admissible (DJA), et leur composé parent peut être utilisé comme résidu marqueur pour établir la LFR. D'autres renseignements sur l'établissement des LFR au Canada sont fournis dans l'Annexe 1.

Recommandations

9. Un avant-projet de politique d'évaluation des risques que le JECFA pourrait utiliser pour établir des LMR ou d'autres limites pour le miel a été préparé pour examen par le Comité ; ce document constitue l'Annexe 2 ci-jointe.

10. Les travaux du groupe de travail électronique du CCRVDF chargé de l'extrapolation des LMR de médicaments vétérinaires à d'autres espèces et à d'autres tissus ont également rapporté avec ces travaux sur le miel. Les présidents des deux groupes ont discuté du risque de chevauchement et ont convenu que les deux groupes devraient aborder cette question dans les documents préparés en vue de la vingtième session. Le Comité est invité à considérer le forum de discussion qui conviendrait le mieux pour poursuivre les débats sur l'extrapolation des LMR au miel.

ANNEXE 1 : EXPLICATIONS SUR LA DÉMARCHE D'EXTRAPOLATION DES LIMITES FONCTIONNELLES DE RÉSIDUS (LFR) AU CANADA

Au Canada, les apiculteurs ont peu de choix dans les médicaments approuvés pouvant être utilisés pour traiter des maladies chez les abeilles mellifères. La résistance croissante des maladies (p. ex. la loque américaine aux médicaments approuvés (par exemple l'oxytétracycline) a poussé les apiculteurs à chercher d'autres solutions, notamment l'utilisation non prescrite d'autres agents antimicrobiens. Des méthodes analytiques sensibles permettent de déceler la présence de résidus de médicaments non homologués à des concentrations infimes, cette présence rendant le produit non consommable. Il faut savoir que le Canada a adopté l'approche suivante pour extrapoler des LMR et établir des LFR pour le miel (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/cfia-acia_amr-ram_intro-fra.php):

- Seuls les médicaments vétérinaires (antimicrobiens) qui ont été approuvés au Canada pour une espèce animale destinée à la consommation sont pris en considération.
- Seuls les médicaments vétérinaires (antimicrobiens) dont le composé parent est le résidu marqueur sont considérés aux fins de l'extrapolation.
- Afin de déterminer une valeur de LFR, on choisit la valeur la plus basse des LMR applicables aux tissus d'autres animaux destinés à la consommation.
- On ajuste la quantité de miel consommé comparativement aux tissus dont les LMR sont extrapolées.
- Afin de tenir compte des incertitudes liées à des facteurs comme le manque de données sur les résidus dans la matrice du miel, le métabolisme du médicament chez les abeilles mellifères, la nature des métabolites produits et la persistance des résidus dans le miel, on applique un facteur de sécurité de 10.

Ainsi, la LFR peut être calculée comme suit :

Plus faible LMR établie dans un tissu donné¹ * Valeur de consommation de miel [g]

$$\text{LFR} = \frac{\text{Plus faible LMR établie dans un tissu donné}^1 * \text{Valeur de consommation de miel [g]}}{\text{Valeur de consommation du tissu}^1 \text{ (g)} * \text{Facteur de sécurité (10)}}$$

¹La LMR du médicament et la valeur de consommation du même tissu (par exemple le muscle) sont utilisées dans l'extrapolation

Il est à noter que l'organisme de réglementation utilise les LFR comme moyen pour atténuer les risques lorsqu'il doit choisir une mesure à prendre en cas de contamination soupçonnée ou confirmée du miel afin de protéger la santé des consommateurs. Pour plus amples renseignements, veuillez consulter :

<http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/honmiel/ind/worfone.shtml>

ANNEXE 2 : AVANT-PROJET DE POLITIQUE D'ÉVALUATION DES RISQUES À UTILISER PAR LE JECFA POUR ÉTABLIR DES LMR POUR LE MIEL

Introduction

1. Ce document vise à fournir des conseils sur le choix des options et sur les données à fournir pour permettre aux évaluateurs de risques de proposer des limites maximales de résidus (LMR) ou d'autres limites dans le miel provenant d'abeilles traitées avec des médicaments vétérinaires.
2. Cette politique sur l'évaluation des risques est liée à la politique existante sur les bonnes pratiques en apiculture en ce qui concerne la sélection de médicaments appropriés pour le traitement de maladies chez les abeilles, politique qui est couverte dans les directives du Codex (CAC/GL 71-2009).
3. Le miel est un aliment d'origine animale unique, en ce sens qu'il ne se produit aucune véritable déplétion pharmacocinétique des résidus suivant le traitement des abeilles comme c'est le cas après le traitement des mammifères, par exemple. Les résidus présents dans le miel se dissipent uniquement par dilution à mesure que la quantité de miel produite augmente, ainsi que possiblement par dégradation thermique ou par hydrolyse acide.
4. L'administration de médicaments en apiculture est considérée comme un usage limité chez les espèces mineures dans la plupart des pays. Comme il est peu probable que l'industrie pharmaceutique souhaite mettre au point des produits et des traitements, il est essentiel de disposer d'une politique d'évaluation des risques flexible, afin de faciliter l'établissement de limites appropriées pour le miel. Il est recommandé que la politique adoptée tienne compte de trois cas potentiels considérés comme représentatifs d'une demande d'utilisation de produit en apiculture, comme suit :
 - a) Les substances assorties d'une DJA et/ou d'une LMR (préférentiellement recommandées par le JECFA) chez des animaux destinés à la production alimentaire ou dans des matières premières alimentaires;
 - b) Les substances généralement considérées comme sans danger, comme les composants et les additifs alimentaires; et
 - c) Les substances dont l'usage n'est pas approuvé chez les animaux destinés à la consommation et les nouveaux médicaments.

Données à présenter

5. Les exigences en matière de données pour chacune des trois catégories ci-dessus varient et sont abordées ci-après.
 - a) **Substances assorties d'une DJA et/ou d'une LMR (préférentiellement recommandées par le JECFA) chez des animaux destinés à la consommation ou dans des matières premières alimentaires;**
6. Si un produit est déjà homologué pour un usage dans d'autres espèces, bon nombre des données sur la toxicité seront disponibles grâce aux dossiers existants. Les seules données supplémentaires requises seront les études de déplétion des résidus dans le miel. Cette exigence pourrait être abordée de deux manières différentes :
 - **D'après les données sur la déplétion des résidus dans le miel :** Des études sur la déplétion des résidus pourraient être menées afin de confirmer le résidu marqueur (dans la plupart des cas, il s'agit du composé parent dans le miel) et de déterminer leur concentration et leur persistance dans le miel. Ces données pourraient ensuite servir à établir les LMR et les périodes de retrait, le cas échéant, pour l'usage proposé.
 - **D'après l'extrapolation des LMR existantes dans un tissu animal :** Dans la plupart des cas, le composé parent représente la majorité des résidus de médicaments dans le miel; la déplétion des résidus, le cas échéant, est lente dans le miel, les importants changements dans la concentration étant surtout attribuable à la dilution à mesure que la quantité de miel produite augmente tout au long de la saison. Toutefois, il existe d'autres facteurs possibles de dégradation des résidus, notamment l'hydrolyse acide et la dégradation thermique. Par conséquent, si le résidu marqueur dans l'animal est le composé parent, les LMR établies dans les tissus animaux pourraient être

extrapolées au miel, en appliquant le facteur de sécurité approprié pour éliminer les incertitudes au besoin. L'approche pourrait être similaire à celle utilisée au Canada pour établir des LFR pour les médicaments vétérinaires.

b) Substances généralement considérées comme sans danger :

7. D'après une revue des études publiées sur la toxicité de ces composés et sur leurs résidus susceptibles d'être présents dans le miel, ainsi que sur leur stabilité dans une ruche, on pourrait conclure qu'aucune LMR n'est exigée. On pourrait donc passer outre l'exigence concernant la conduite d'une étude sur les résidus.

c) Substances dont l'usage n'est pas approuvé chez les animaux destinés à la consommation, et nouveaux médicaments :

d) Les trousseaux de données sur la toxicité requises par le JECFA pour tous les médicaments, ainsi que des études complètes sur la déplétion des résidus dans le miel, seraient nécessaires pour établir des LMR pour ces composés.

8. Toutes les demandes d'examen et les propositions de LMR ou d'autres limites de résidus de médicaments vétérinaires dans le miel sont soumises aux exigences existantes du JECFA en ce qui concerne les données à fournir et la qualité attendue. Sous réserve de la classification ci-dessus, les données fournies doivent inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- L'origine et l'historique de développement du produit;
- Les propriétés physiques, chimiques et biologiques du produit;
- Les indications, les effets et l'activité toxicologique du produit;
- L'administration et la posologie;
- La stabilité;
- La toxicité;
- L'innocuité chez les animaux cibles (cette information est souhaitable car elle ne pourrait être obtenue d'une autre manière du fait qu'une approbation au niveau du pays n'est pas toujours demandée pour les médicaments vétérinaires destinés aux abeilles);
- L'action pharmacologique ;
- L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion; et
- Les données de l'étude sur les résidus.

9. En raison de la manière non usuelle dont les résidus se dissipent dans le miel, des directives spécifiques sont nécessaires pour la réalisation des études sur les résidus. Les données disponibles laissent penser qu'il peut exister de très grandes variations dans les concentrations de résidus à l'intérieur de la ruche et entre les ruches. Des études ont montré que les abeilles transfèrent systématiquement le miel au sein de la ruche et que les concentrations de résidus de médicament peuvent varier considérablement tant horizontalement que verticalement dans les ruches. Afin de produire des données statistiquement significatives, il faudrait recueillir un nombre démesurément élevé d'échantillons dans chaque ruche. Les abeilles volent aussi du miel dans d'autres colonies pour compléter leurs réserves, ce qui introduit une variable supplémentaire dans l'étude. Ce problème est exacerbé par la variabilité attribuable à la saisonnalité des traitements, et ce dans une même zone géographique.

10. Le miel est vendu comme un produit en vrac, homogénéisé. Il est rare que le miel prêt à la consommation provienne d'une seule ruche au sein d'une colonie. Le produit offert aux consommateurs est un mélange homogénéisé de miel provenant d'une ou de plusieurs ruches. Par conséquent, un protocole spécifique d'étude des résidus s'impose pour les traitements apicoles dès lors que le miel est récolté pour la consommation.

Données des études sur les résidus

11. Le protocole suivant est recommandé pour établir une limite de résidus sécuritaire dans le miel.

- Les études sur les résidus devraient être menées sur au moins deux saisons de traitement pour éviter que les variations saisonnières mentionnées n'influencent trop les résultats de l'étude.
- Un minimum de 40 ruches situées dans une même région devraient être utilisées pour chaque dose de traitement. En suivant le protocole ci-dessous, il sera possible de recueillir des échantillons de miel à huit points espacés dans le temps.
- Cinq ruches doivent être utilisées pour chaque point dans le temps. Compte tenu des importantes variations pouvant survenir dans une même ruche et entre les ruches, tout le miel produit dans chacune des cinq ruches devrait être prélevé au même point dans le temps suivant le traitement, filtré pour éliminer les matières étrangères, et mélangé pour obtenir un produit uniforme. Il faut prélever au moins cinq portions pesant chacune un minimum de 100 g à partir de points aléatoires dans le miel en vrac prélevé à chaque ruche. Chaque portion doit être analysée en réplication.
- En plus des 40 ruches traitées, on doit maintenir un groupe de contrôle composé de cinq ruches non traitées dans le voisinage des ruches traitées. Au moins cinq échantillons de miel devraient être prélevés dans des endroits distincts au sein de chaque ruche témoin, puis analysés avant le début de l'étude afin d'assurer l'absence du médicament à analyser dans le groupe d'étude. En outre, des échantillons peuvent être recueillis à tout ou partie des points d'échantillonnage dans des endroits séparés à l'intérieur des ruches, si besoin est. Tout le miel des cinq ruches témoins sera recueilli à la fin de l'étude (c'est-à-dire au dernier point d'échantillonnage dans le temps suivant le traitement) et traité comme dans le paragraphe ci-dessus. Ces échantillons (ainsi que tous les échantillons précédents) donneront une indication de l'ampleur des transferts de miel entre les ruches à partir des ruches traitées.
- Les résultats des études de résidus ci-dessus, ainsi que les autres données fournies, aideront les évaluateurs de risques à proposer une LMR pour le miel. Pour calculer l'apport de résidus, on devrait utiliser une consommation de miel de 50 g/personne/jour, tel que recommandé dans la monographie n° 6 du JECFA-FAO publiée à l'issue de la soixante-dixième réunion du JECFA.

Données communiquées non conformes aux critères énoncés au paragraphe 11 ci-dessus

12. En l'absence de données sur les résidus ou si les données sont insatisfaisantes, les évaluateurs de risques pourront néanmoins proposer des limites temporaires pour le miel. Dans le cas des résidus de médicaments vétérinaires assortis d'une dose journalière acceptable, pourvu que l'on dispose d'une preuve à l'appui indiquant que le résidu marqueur présent dans le miel est le composé parent, il devrait être possible de calculer une limite temporaire sécuritaire pour le miel en supposant par extrapolation que tout le sucre consommé dans le régime alimentaire est du miel. L'application d'un facteur de sécurité supplémentaire, au besoin, devrait alors fournir une concentration prudente appropriée pour la protection de la santé humaine, jusqu'à ce que des études détaillées sur les résidus permettent de réexaminer les données.