



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 L'EXTRAPOLATION DES LMR À D'AUTRES ESPÈCES ET À
D'AUTRES TISSUS

Rapport 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, préparé par le Canada avec l'assistance de l'Argentine, de l'Australie, du Brésil, de l'Union européenne, de l'Allemagne, de l'Irlande, du Japon, du Mexique, des Pays-Bas, de la Nouvelle-Zélande, de la Norvège, de l'Afrique du Sud, de la Suède, de la Thaïlande, du Royaume-Uni, des États-Unis d'Amérique, du secrétariat du JECFA et de l'IFAH.

Généralités :

1. Lors de la dix-neuvième session de la CCRVDF (Burlington, États-Unis d'Amérique, 2010), le Comité a convenu d'examiner la possibilité d'élaborer une politique d'analyse de risque pour l'extrapolation des LMR à d'autres espèces et à d'autres tissus. À cet égard, le Comité a convenu de constituer un groupe de travail électronique, dirigé par le Canada et communiquant en anglais seulement, ouvert à tous les membres du Codex et aux observateurs, chargé des tâches suivantes :

- (i) Rassembler et résumer tous les documents et toutes les directives nationales et régionales disponibles ainsi que les publications scientifiques utiles à l'extrapolation des LMR;
- (ii) Dresser une liste de substances assorties de LMR dans un certain nombre de matrices espèce/aliment pour lesquels l'extrapolation est jugée nécessaire, et formuler une proposition pour leur priorité;
- (iii) Préparer des recommandations pour que le CCRVDF demande au JECFA d'examiner si la monographie EHC 240 fournit des indications suffisantes afin de lui permettre d'élaborer un cadre scientifique pour l'extrapolation des LMR entre les espèces et les tissus, ou si d'autres considérations scientifiques sont nécessaires; et
- (iv) Proposer une politique d'analyse des risques que le CCRVDF pourrait appliquer lors de l'extrapolation des LMR.

2. Le comité a mentionné qu'il existe des principes de base pour l'extrapolation des LMR dans la monographie EHC 240, et que l'Union européenne possède plus de 10 années d'expérience au chapitre de l'extrapolation des LMR.

Enjeux :

3. L'absence de LMR pour les médicaments vétérinaires dans certaines espèces et dans certains tissus d'animaux destinés à la consommation crée des difficultés pour la protection adéquate de la santé humaine, en raison de la possibilité de concentrations dangereusement élevées de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires provenant de ces animaux. L'absence de LMR entrave le contrôle des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments issus de ces animaux dans le cadre des programmes nationaux de surveillance et de contrôle des résidus.

4. L'absence de LMR internationalement acceptées pour certaines espèces et certains tissus peut conduire à l'imposition d'une tolérance zéro ou de blocages arbitraires dans les échanges internationaux visant ces espèces/tissus. De telles pratiques ne sont généralement pas justifiées par des motifs ayant trait à l'innocuité des aliments, spécialement lorsqu'une évaluation toxicologique a été réalisée et que des LMR ont été fixées pour une ou plusieurs espèces.

5. Ces difficultés ont été signalées par les autorités compétentes ainsi que par l'industrie pharmaceutique vétérinaire à plusieurs sessions du CCRVDF. La principale cause de l'incapacité à établir des LMR pour certaines espèces tient au manque de séries complètes de données sur les résidus pour ces espèces, manque qui est lui-même principalement dû aux impératifs de rentabilité ou au manque de protection des investissements au moyen de brevets.

6. Pour résoudre ces difficultés, une solution pourrait consister à extrapoler à une autre espèce les LMR d'une espèce pour laquelle on a déjà évalué la série complète de données sur les résidus. Une nouvelle approche, basée sur le concept de l'analyse des risques, qui associe à la fois l'évaluation des risques et la gestion des risques, devrait être envisagée.

Points à considérer et à débattre :

Tâche 1: Rassembler et résumer tous les documents et toutes les directives nationales et régionales disponibles ainsi que les publications scientifiques utiles pour l'extrapolation des LMR :

7. Les membres du groupe de travail électronique (GT-e) chargé de l'extrapolation des LMR ont été invités à présenter les directives en vigueur dans leur pays concernant l'extrapolation des LMR. D'après l'information reçue, nous disposons des directives suivantes sur l'extrapolation des LMR :

- a. Union européenne (UE) : L'UE possède des directives complètes sur l'extrapolation des LMR. Ces directives comprennent ce qui suit : (1) Note d'orientations sur l'approche d'analyse des risques pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, EMEA/CVMP/187/00, (2) Exigences pour les données sur l'innocuité et les résidus de médicaments vétérinaires destinés à des usages mineurs ou à des espèces secondaires, EMEA/CVMP/SWP/66781/2005, (3) Note concernant les directives du CVMP sur les données requises pour les médicaments vétérinaires destinés à des usages mineurs ou à des espèces secondaires, et (4) Conseils techniques : Extrapolation de données à partir d'espèces principales à des espèces secondaires concernant l'évaluation des additifs destinés à l'alimentation animale, EFSA 2008 (EFSA Journal, 803: 1-5). Ces directives fournissent de l'information sur l'extrapolation des LMR entre mêmes types de denrées alimentaires ou de matrices, soit généralement d'une espèce principale à une espèce secondaire. Les extrapolations de ce type sont généralement limitées aux espèces apparentées. Toutefois, lorsqu'on dispose des LMR de plus d'une espèce productrice d'aliments, il est également possible de les extrapoler à l'ensemble des animaux producteurs d'aliments. L'extrapolation des LMR exige que le résidu marqueur soit présent dans les espèces auxquelles la LMR est extrapolée, et que la méthode d'analyse disponible soit applicable à cette espèce. Récemment, l'UE a également adopté un règlement (CR n° 470/2009) qui favorise l'extrapolation des LMR entre tissus. Toutefois, il n'existe pas encore de directives scientifiques pour ce type d'extrapolation. Il est important de mentionner que ce règlement insiste sur la nécessité de veiller à ce que les facteurs de sécurité déjà inhérents à l'établissement des LMR soient adéquats, de manière à ne pas compromettre la disponibilité des médicaments et, par suite, d'assurer le bien-être animal.
- b. JECFA - FAO/OMS EHC 240. Le chapitre 8.5 des directives de la FAO/OMS prévoit la possibilité d'extrapoler les LMR d'une ou de plusieurs espèces à une espèce apparentée sur le plan physiologique, pourvu que son profil métabolique soit comparable, que le résidu marqueur soit présent dans les espèces pour lesquelles l'extension des LMR est envisagée, qu'une méthode d'analyse soit disponible et qu'il existe un usage approuvé. Les critères détaillés ne sont pas décrits, et la directive recommande que l'extrapolation soit envisagée au cas par cas.
- c. États-Unis : Une réglementation (Code of Federal Regulations, Title 21 Section 514.1) a été adoptée par le passé. Cette réglementation accorde au Center for Veterinary Medicine la souplesse requise pour extrapoler les seuils de tolérance applicables aux États-Unis d'une espèce majeure à une espèce mineure lorsque cela est scientifiquement acceptable. Cette réglementation a été abolie. Il n'existe pas

de directives scientifiques détaillées; au lieu, l'extrapolation des seuils de tolérance est envisagée au cas par cas.

- d. Canada : Aucune politique n'existe au Canada en matière d'extrapolation des LMR d'une espèce animale à une autre. Par contre, il en existe une pour l'extrapolation des seuils de tolérance au miel à des fins de gestion de risques (la Politique sur les limites fonctionnelles de résidus). Sans constituer des normes officielles, ces limites (LFR) sont calculées selon une approche d'analyse des risques et guident le niveau de conformité et les mesures d'application en fonction du niveau de risque pour la santé humaine dû à la présence de certains résidus de médicaments vétérinaires dans le miel. Les LFR sont calculées en utilisant la limite de résidus la plus prudente (LMR musculaire par exemple) des animaux producteurs d'aliments, en appliquant un coefficient supplémentaire (généralement 10) pour tenir compte des incertitudes, et en ajustant le tir compte tenu des valeurs de consommation alimentaire. Cette approche, bien que scientifiquement discutable (en particulier concernant la cinétique et la persistance des résidus dans le miel), fournit un moyen pratique de gérer les risques liés à la présence de résidus de médicaments, sans compromettre pour autant la sécurité humaine.
- e. Autres directives applicables aux produits chimiques et aux pesticides : Diverses autorités scientifiques et organismes de réglementation ont étudié la question de l'extrapolation des seuils de tolérance d'autres substances chimiques (comme les pesticides) entre espèces d'animaux d'élevage. L'OCDE estime que les résultats des études sur les résidus chimiques chez les bovins peuvent être extrapolés à d'autres espèces de mammifères, tandis que les résultats des études menées chez les poules pondeuses peuvent être extrapolés à d'autres espèces de volaille (OCDE, 2007). Le JMPR s'est penché sur une question similaire, soit l'extrapolation des données sur les résidus des cultures principales aux cultures secondaires.

Tâche II : Dresser une liste de substances assorties de LMR dans un certain nombre de matrices espèce/aliment pour lesquels l'extrapolation est jugée nécessaire, et formuler une proposition pour leur priorité;

Cette section a été divisée en deux parties d'après les observations reçues :

IIa. L'extrapolation des LMR entre espèces

8. La liste des substances proposées par les membres du GT-e comme étant prioritaires pour l'extrapolation des LMR entre espèces est fournie dans l'Annexe Ia.
9. La priorisation des composés candidats à l'extrapolation inter-espèces de LMR devrait dépendre des critères énumérés ci-après. Les médicaments proposés pour l'extrapolation des LMR devraient répondre à tout ou partie des critères suivants :
 - Les composés pour lesquels une LMR a été établie par le JECFA pour une ou plusieurs espèces;
 - Les composés qui sont fréquemment utilisés chez les animaux destinés à la consommation, ou utilisés dans la production de denrées alimentaires animales souvent commercialisées au niveau international;
 - Les composés pour lesquels une demande d'extrapolation précise a été présentée au CCRVDF par un pays membre;
 - Lorsque l'utilisation du composé dans une espèce pour laquelle il n'existe pas de LMR est requise afin d'améliorer le bien-être animal ou d'atténuer l'acquisition de résistance aux organismes infectieux.
10. À noter que certains des composés énumérés dans l'Annexe Ia ne sont assortis d'aucune LMR du JECFA peu importe l'espèce (amoxicilline, clopidol, lasalocide, oxibendazole, salinomycine). Les problèmes liés à l'extrapolation des LMR de ces composés sont abordés plus en détail au point 6 de la section IIIc.

IIb. Extrapolation de LMR entre tissus d'une même espèce

11. La liste des substances proposées par les membres du GT-e comme étant prioritaires pour l'extrapolation des LMR aux tissus d'animaux d'une même espèce est fournie dans l'Annexe Ib.
12. Les membres du GT-e ont fourni le motif suivant pour la nécessité d'extrapoler les LMR entre les tissus; certaines méthodes d'analyse (les méthodes multi-résidus en particulier) sont mises au point dans un seul tissu ou une seule matrice (par exemple les reins ou le foie), et si aucune LMR n'est fixée pour ces

tissus, cela peut constituer un obstacle pour le programme national de surveillance des résidus. On observe actuellement un moindre niveau d'entente sur la validité scientifique de l'extrapolation des LMR d'un tissu à l'autre. Cette façon de faire est particulièrement problématique pour les composés dans lesquels le résidu-marqueur occupe une faible part des résidus totaux, ou que le ratio résidu-marqueur / résidu total (RM/RT) varie fortement d'un tissu à l'autre. Le GT-e suggère que le CCRVDF s'adresse au JECFA pour discuter des mécanismes scientifiquement valables par lesquels les LMR pourraient être extrapolées entre tissus de la même espèce.

Tâche III : Préparer des recommandations pour le CCRVDF afin qu'il demande au JECFA d'examiner si le document EHC 240 fournit suffisamment d'indications pour lui permettre d'élaborer un cadre scientifique d'extrapolation des LMR entre les espèces et les tissus, ou si d'autres considérations scientifiques doivent être envisagées :

Cette section a été divisée en trois parties :

IIIa. Possibilités actuelles d'extrapolation de LMR entre les tissus ou les catégories de médicament au sein du JECFA (EHC 240) et selon les directives de l'UE

13. Les directives actuelles du JECFA (EHC 240) fournissent la flexibilité requise pour extrapoler une LMR pour un même tissu entre espèces apparentées (tableau 1), à condition que les conditions suivantes soient remplies :

- Une série complète de données sur les résidus est disponible pour les espèces originales/principales
- Le profil métabolique est comparable
- Le résidu-marqueur est présent dans les espèces où les LMR doivent être extrapolées, et pourrait être contrôlé au moyen d'une méthode analytique validée
- Il existe un usage approuvé dans les espèces auxquelles les LMR seront extrapolées.

14. Les directives de l'UE (EMA 2006) concernant l'extrapolation des LMR sont semblables aux directives du JECFA, bien qu'il existe des différences dans le nombre d'espèces auxquelles les LMR peuvent être extrapolées (voir tableau 1).

Tableau 1. Comparaison des données EHC 240 et des directives de l'UE concernant l'extrapolation possible des LMR entre espèces

Extrapolation de LMR - Directives de l'UE		Extrapolation de LMR - EHC 240	
<i>LMR existantes d'après série complète de données :</i>	<i>Extrapolation à/aux :</i>	<i>LMR existantes d'après série complète de données :</i>	<i>Extrapolation à/aux :</i>
Principaux ruminants (viande)	Tous les ruminants (viande)	Ruminants (muscle, foie, rein, gras)	Tous les ruminants
Lait des principaux ruminants	Lait de tous les ruminants	-	-
Principaux mammifères monogastriques	Tous les mammifères monogastriques	Mammifères non-ruminants (muscle, foie, rein, gras)	Tous les mammifères non-ruminants
Poulets et œufs	Volaille et œufs	Poulets et œufs	Volaille et œufs
Salmonidés	Tous les poissons à nageoires	-	-
Un important ruminant majeur ou un important mammifère monogastrique	Chevaux	-	-
En cas de LMR identiques chez les bovins (ou ovins), les porcs et les poulets	Tous les animaux producteurs d'aliments (sauf les poissons)	-	-

IIIb. Possibilités actuelles d'extrapolation de LMR entre les tissus ou les catégories de médicament au sein du JECFA (EHC 240) et selon les directives de l'UE

15. Ni le EHC 240, ni les directives de l'UE ne précisent si l'extrapolation peut se faire à partir d'une matrice alimentaire (par exemple, le foie) à une autre (par exemple, les reins), ou si l'extrapolation de LMR pourrait se faire pour différentes molécules dans une catégorie apparentée (identique) de composés.

IIIc. Observations du groupe de travail sur plusieurs approches définies pour l'extrapolation des LMR

1. Extrapolation d'une LMR entre mêmes types d'aliments / matrices, provenant d'espèces physiologiquement apparentées :

16. Ce type d'extrapolation est actuellement possible selon les directives du document EHC 240 (au cas par cas) pour un nombre restreint d'espèces physiologiquement apparentées. Cette approche est également largement utilisée par l'UE (tableau 1). De telles extrapolations de LMR entre espèces physiologiquement apparentées ne devraient pas compromettre l'innocuité des aliments, en raison des valeurs de consommation alimentaire déjà prudentes et des seuils de dose journalière acceptable appliqués par les organismes de réglementation. Il existe également de nombreuses données empiriques à l'appui de cette pratique. Sur les 44 composés pour lesquels le JECFA a établi des LMR dans plus d'une espèce, 32 sont assortis de LMR identiques pour les mêmes matrices de tissu dans l'ensemble des espèces. En outre, six des 44 composés sont assortis des mêmes LMR pour les matrices de toutes les espèces sauf une (voir les annexes 2a et 2b).

17. Cependant, les directives ne définissent pas explicitement la manière dont de tels critères pour l'extrapolation interspécifique des LMR seront respectés. Par exemple, le « profil métabolique comparable entre les espèces » d'un médicament donné n'est pas spécifié et pourrait être défini de plusieurs manières :

- Approche 1 : Le ratio métabolite / résidu total de **chaque** important métabolite doit rester à un pourcentage prédéfini pendant une période donnée dans les deux espèces;
- Approche 2 : Le spectre des métabolites produits par chaque espèce doit être similaire, mais les quantités relatives de ces métabolites peuvent différer.

18. À noter qu'avec ces méthodes de vérification du « profil métabolique comparable entre les espèces », il faut qualifier, et éventuellement quantifier, les métabolites de médicament dans les deux espèces (originale et réceptrice). Il est peu probable que ces données soient disponibles dans la plupart des cas, car si elles l'étaient pour les deux espèces, des LMR pourraient être établies selon les procédures régulières (et l'extrapolation des LMR ne serait donc pas nécessaire).

19. Il pourrait être nécessaire d'obtenir d'autres directives (actualisées) du JECFA sur les critères/hypothèses à utiliser pour les extrapolations, les données minimales requises pour soutenir ces extrapolations, et les extrapolations à d'autres espèces (non apparentées).

- Le CCRVDF demandera éventuellement au JECFA d'élaborer les critères décrits dans le document EHC 240 (par exemple la définition précise des composés « métaboliquement comparables »).
- Il faudra obtenir les observations du JECFA au sujet des différences dans l'éventail des extrapolations de MLR entre espèces lorsqu'on compare la monographie EHC 240 et les directives de l'UE.
 - La monographie EHC 240 ne permet pas d'extrapoler les LMR de muscle de salmonidés aux autres espèces de poissons à nageoires, alors que cela est possible avec les directives de l'UE. Les membres du groupe de travail accordent une grande importance à la possibilité d'extrapoler les LMR entre les poissons et d'autres espèces aquacoles. Le JECFA devrait envisager d'extrapoler les LMR entre diverses espèces de poisson. Si les données requises pour appuyer une telle extrapolation de LMR ne sont pas disponibles, quels autres travaux seront-ils nécessaires?
 - Contrairement aux directives de l'UE, la monographie EHC 240 ne précise pas si les LMR peuvent être extrapolées à toutes les espèces productrices d'aliments lorsque les LMR établies dans trois différentes « catégories » d'espèces principales (ruminants, porcs et poulets) sont similaires. Il serait utile d'obtenir des éclaircissements de la part du JECFA sur la pertinence d'une telle approche.
- Le JECFA pourrait examiner des données sur le métabolisme et la pharmacocinétique des espèces non productrices d'aliments (comme les animaux de laboratoire et les êtres humains) en plus des données fournies pour les principales espèces élevées pour la consommation. Cette façon de faire permettrait

de fournir d'autres preuves de l'existence d'un tronc commun pour le métabolisme d'un composé donné chez les mammifères, et pourrait servir à justifier l'extrapolation des LMR pour ce composé à toutes les espèces de mammifères. Le JECFA voudra aussi éventuellement examiner l'utilisation de modèles métaboliques *in vitro* pour certains composés.

- L'extrapolation des LMR devrait être basée sur les principes d'évaluation des risques. Il conviendrait notamment de se demander s'il serait possible d'atténuer suffisamment le risque dû aux incertitudes entourant l'extrapolation de LMR à une nouvelle espèce en tenant compte du niveau probablement inférieur d'exposition aux résidus dans les tissus des espèces réceptrices de l'extrapolation (p. ex. les tissus des espèces secondaires sont consommés plus rarement et en plus petites quantités) et de l'adéquation des facteurs de sécurité inhérents à l'établissement des LMR.

2. L'extrapolation entre différents types d'aliments/matrices issus de la même espèce :

20. Ce type d'extrapolation suscite de plus en plus d'intérêt (p. ex. les méthodes multi-résidus disponibles portent souvent sur un seul type de tissu), bien que l'expérience manque cruellement dans ce domaine. Ce type d'extrapolation nécessiterait des approches plus sophistiquées basées sur des modèles pharmacocinétiques et des corrélations validées de ratio résidu-marqueur / résidu total (RM/RT) entre les tissus. Ces modèles n'ont pas encore été validés, et devraient éventuellement être spécifiques à chaque médicament. Si une approche d'extrapolation inter-tissulaire s'avérait être scientifiquement valable et faisable, elle serait également utile pour l'extrapolation des LMR de substances utilisées dans le système en cascade (à savoir, usage non inscrit sur l'étiquette d'une substance chez des animaux en lactation, gestion des risques liés aux résidus dans les tissus de certains aliments pour lesquels aucune LMR n'est établie).

21. Toutefois, les membres du groupe de travail ont exprimé un certain nombre de préoccupations au sujet des extrapolations inter-tissulaires.

- L'extrapolation de LMR à partir d'un tissu présentant une moindre concentration de résidus-marqueurs (p. ex. le muscle) vers un tissu à concentration plus élevée et se dissipant plus lentement (comme le foie et les reins) peut donner lieu à un délai de retrait beaucoup trop long avant que la concentration de résidus dans les tissus à dissipation lente atteigne la LMR extrapolée.
- Contrairement à l'historique de l'extrapolation de LMR entre les espèces, peu de médicaments évalués par le JECFA comportent une *même* LMR pour tous les tissus. Sur les 90 et quelques substances assorties de LMR fixées par le JECFA dans plusieurs tissus, huit seulement (colistine, érythromycine, nicarbazine, pénicilline G, sulfadimidine, thiabendazole, trichlorfon et tylosine) ont la même LMR dans le muscle, le foie, les reins et le gras/peau. Certains composés ont la même LMR dans de nombreux tissus, mais il n'y a pas de corrélation apparente entre les LMR de différents types de tissus.
- Les scénarios d'évaluation de l'exposition peuvent prédire que l'extrapolation de LMR entre tissus peut donner des différences minimales dans l'exposition aux résidus de médicaments par rapport aux approches traditionnelles. Néanmoins, ces évaluations d'exposition doivent être quantifiées.

22. Tant que ces préoccupations persisteront, il faudra continuer à se pencher sur la question et à accumuler de l'expérience. Afin d'aider à fournir les données nécessaires pour établir le fondement des futures extrapolations inter-tissulaires (ou établir la preuve de leur non-validité), les sponsors et les organismes de réglementation pourraient encourager l'établissement de LMR dans les principaux tissus comestibles lors de la soumission/examen des séries de données sur les résidus de médicaments. Le groupe de travail voudra éventuellement recommander que le JECFA évalue la faisabilité de telles extrapolations inter-tissulaires.

3. L'extrapolation des LMR entre composés étroitement liés sur le plan thérapeutique/chimique ou appartenant à la même catégorie de composés (LMR de groupe) :

23. De telles extrapolations ont été effectuées dans le passé pour les pénicillines naturelles, les tétracyclines et les sulfamides (LMR de groupe). Toutefois, cette façon de faire convient uniquement lorsqu'il existe un mécanisme commun de préoccupation toxicologique/microbienne pour tous les composés de la catégorie, et que tous les composés présentent une toxicité comparable. De même, il n'existe aucune démarche scientifique générale pour les critères nécessaires à de telles extrapolations. Il pourrait s'avérer nécessaire de mettre au point des démarches plus sophistiquées (p. ex., approches prédictives utilisant le

rapport structure-activité ou outils *in silico* pour prédire les propriétés ADME) pour une utilisation de routine. Le CCRVDF voudra éventuellement obtenir des avis supplémentaires du JECFA sur cette question.

4. L'extrapolation de LMR des espèces d'animaux terrestres aux poissons :

Le JECFA n'a effectué aucune extrapolation de ce genre, mais cette façon de procéder serait éventuellement réalisable selon le scénario suivant :

- Si le composé *parent* est le résidu-marqueur
- Si des LMR semblables ont été établies pour les muscles de plus d'une espèce d'animaux terrestres

24. Dans de tels cas, la LMR la plus prudente pour les muscles d'une espèce terrestre pourrait être extrapolée au muscle des salmonidés, et par conséquent à tous les poissons à nageoires. Les études comparant le métabolisme des médicaments vétérinaires chez les salmonidés et d'autres espèces animales sont plutôt rares. Toutefois, le métabolisme des poissons a tendance à être plus lent que celui des animaux à sang chaud, et le composé parent est le résidu-marqueur le plus couramment cerné chez les poissons. En conséquence, le ratio RM/RT risque d'être plus élevé dans les poissons (le RM étant le composé parent), et la LMR extrapolée des muscles d'animaux à sang chaud aux poissons aura tendance à être prudente. Une telle approche risque d'être trop prudente et de donner lieu à des délais de retrait inutilement longs pour les médicaments utilisés en aquaculture. Le CCRVDF voudra éventuellement demander au JECFA son avis sur la pertinence de l'extrapolation des LMR d'espèces terrestres aux poissons.

5. L'extrapolation des LMR au miel :

25. Il n'existe actuellement aucun critère bien défini pour l'extrapolation des LMR dans le miel en raison de la complexité de la cinétique des résidus de médicaments dans le miel et des différences dans les modes de traitement. Le groupe de travail du CCRDF chargé du miel devrait tenter d'obtenir des avis quant à la faisabilité de l'extrapolation des LMR des produits alimentaires issus d'autres espèces au miel. Une approche à considérer éventuellement pour l'extrapolation au miel consisterait à utiliser la valeur la plus prudente de LMR fixée pour les tissus (LMR musculaires par exemple) des animaux producteurs d'aliments, en appliquant un coefficient adapté en fonction des incertitudes (ratio RM/RT, déplétion vraisemblablement non substantielle des résidus en plus d'une certaine dégradation du miel, etc.) lors de l'extrapolation au miel, et en ajustant les valeurs de consommation d'aliments afin de s'assurer que l'exposition globale aux résidus de toutes les sources se situe à l'intérieur de la fourchette de DJA.

26. Les travaux du Groupe de travail électronique du CCRVDF chargé du miel ont également un lien avec les aspects des travaux sur l'extrapolation des LMR de médicaments vétérinaires dans le miel. Les présidents des deux groupes ont discuté du risque de chevauchement des travaux et ont convenu que ces deux groupes devraient aborder ce sujet dans leurs documents de travail respectifs préparés pour la vingtième session. Le Comité a été prié d'examiner le forum le plus approprié pour poursuivre les échanges sur l'extrapolation des LMR au miel.

6. Acceptation des LMR externes au Codex par rapport à l'extrapolation des LMR

27. Lorsque le Codex n'a pas établi de normes, les membres du Codex peuvent reconnaître par accord réciproque les LMR adoptées par d'autres organismes reconnus. De nombreux pays développés ont fixé de manière responsable des LMR pour les médicaments vétérinaires administrés à diverses espèces, mais que le JECFA n'a pas évaluées. Pourvu que ces LMR soient établies selon des normes et des pratiques équivalentes (mais pas nécessairement identiques) à celles suivies par le JECFA, le CCRVDF devrait examiner si ces LMR pourraient être adoptées pour ces mêmes espèces, sur une base temporaire s'il le faut, en attendant qu'une évaluation indépendante plus complète soit réalisée, au besoin. L'adoption de ces LMR non issues du Codex pourrait contribuer à réduire le recours à l'extrapolation entre espèces des LMR de nombreuses substances. Toutefois, on devrait tenir compte des différences dans les conditions ambiantes (comme la température et le climat) ou dans le mode d'utilisation des médicaments entre les pays, ainsi que des différents facteurs de consommation utilisés dans le calcul des LMR. De telles différences pourraient donner lieu à des LMR pour une espèce particulière qui seraient appropriées dans le premier pays, mais pas dans les autres. Le CCRVDF devrait voir si les composés dépourvus de LMR du JECFA pour l'ensemble des espèces sont admissibles à l'extrapolation des LMR à d'autres espèces. Si ces composés sont admissibles, quelle priorité devrait-on leur accorder?

28. De nombreux membres ont mentionné que les composés dépourvus de LMR fixées par le JECFA devraient être admissibles à l'extrapolation basée sur des LMR régionales/nationales, mais qu'ils n'ont pas la même priorité que les composés assortis de LMR fixées par le JECFA pour au moins une espèce. Un pays membre jugeait que ces composés ne sont pas admissibles à l'extrapolation des LMR. Le motif invoqué était que l'établissement d'une DJA et l'évaluation de l'exposition par le JECFA sont des conditions essentielles de l'évaluation de l'innocuité des aliments. Des membres ont également mentionné que l'adoption de LMR établies par d'autres organismes de réglementation, non pas comme solution de rechange à l'extrapolation, mais comme LMR temporaires, devrait être envisagée afin de résoudre les cas d'urgence dans les échanges commerciaux. Ces LMR devraient rester temporaires jusqu'à ce qu'elles soient évaluées par le JECFA. Le GT-e estime qu'il existe un large éventail d'avis sur la question de l'extrapolation des LMR non fixées par le JECFA, et que le débat devra se poursuivre sur cette question. Cependant, ce débat ne devrait pas retarder l'application des autres aspects de l'extrapolation des LMR.

Tâche IV : Proposer une politique d'analyse des risques que le CCRVDF pourrait appliquer lors de l'extrapolation des LMR

Portée

29. L'extrapolation des LMR d'une espèce pour laquelle on a déjà évalué l'ensemble complet de données sur les résidus à d'autres espèces est scientifiquement réalisable. Il faudrait envisager une nouvelle approche basée sur le concept de l'analyse des risques (intégrant l'évaluation de risque et la gestion des risques) pour l'extrapolation des LMR d'une espèce à une autre. Cette approche devrait reconnaître que l'extrapolation des LMR s'impose en raison d'un manque de données sur le métabolisme ou sur l'élimination des résidus dans certaines espèces. Toutefois, une évaluation détaillée des risques permettrait éventuellement de déterminer que les LMR extrapolées, dérivées à partir de données initiales suffisantes, ne présentent aucun risque supplémentaire pour la santé publique. L'extrapolation des LMR d'un tissu à l'autre au sein d'une même espèce peut s'avérer plus complexe sur le plan scientifique. L'objectif de cette politique est de fournir des conseils au (CCRVDF et) au JECFA lors de l'examen de l'extrapolation des LMR pour les résidus de médicaments vétérinaires.

Aspects généraux

- Généralement, il existe des séries complètes de données sur les résidus de médicaments vétérinaires pour au moins une (ou plusieurs) espèce d'animaux élevés en grand nombre (les espèces dites « principales »).
- Il faut généralement pratiquer l'extrapolation des LMR pour les espèces constituées d'un cheptel relativement restreint et pour lesquelles il n'existe aucune série complète de données pour établir les LMR du JECFA selon la procédure habituelle.
- Lorsqu'on envisage d'extrapoler des LMR entre espèces, on devrait s'intéresser aux critères susceptibles de varier le moins. On *s'assurera* que l'innocuité des aliments n'est pas compromise en évitant ou en minimisant de pondérer les facteurs sujets aux plus grandes variations.
- La précaution est un élément inhérent à l'analyse des risques. Les sources et le degré d'incertitude et de variabilité doivent être *explicitement* considérés dans le processus d'analyse des risques. Lorsqu'il existe suffisamment de preuves scientifiques pour permettre au JECFA de procéder à une extrapolation des LMR, les hypothèses utilisées pour l'analyse des risques devraient refléter le degré d'incertitude et les caractéristiques du danger potentiel.
- L'extrapolation des LMR devrait être basée sur les principes d'évaluation des risques. Il conviendrait notamment de se demander s'il serait possible d'atténuer suffisamment le risque dû aux incertitudes entourant l'extrapolation de LMR à une nouvelle espèce en tenant compte du niveau probablement inférieur d'exposition aux résidus dans les tissus des espèces réceptrices de l'extrapolation (par exemple les tissus des espèces secondaires sont consommés plus rarement et en plus petites quantités) et de l'adéquation des facteurs de sécurité inhérents à l'établissement des LMR.
- Lorsqu'on procède à l'extrapolation de LMR, les données pertinentes à examiner devraient provenir de différentes parties du monde et devraient porter sur les différents modes de consommation; par contre, ces éléments d'information ne devraient pas empêcher l'extrapolation des LMR.

- La liste des médicaments et des espèces et tissus devant faire l'objet de l'extrapolation en priorité doit être fournie par le CCRVDF et tenue à jour aux fins de l'établissement des priorités.

Politique d'analyse des risques

1. Afin d'extrapoler les LMR, le JECFA devrait considérer que le résidu-marqueur présent dans les tissus cibles de la nouvelle espèce (réceptrice des LMR extrapolées) est présent à des concentrations suffisamment élevées pour être suivi au moyen de la méthode d'analyse disponible. Cela signifie que les données sur la pharmacocinétique et/ou l'épuisement des résidus, quand bien même limitées, peuvent être requises pour les espèces auxquelles les LMR seront extrapolées.
2. Il devrait y avoir suffisamment de renseignements pour déterminer qu'un ou plusieurs métabolites préoccupants sur le plan toxicologique ont peu de chance d'être présents dans l'espèce à laquelle les LMR seront extrapolées. En l'absence de données sur le métabolisme spécifiques à l'espèce, on pourrait examiner l'information sur le cheminement de réaction métabolique théorique que le médicament (et/ou la classe de médicament à laquelle appartient le composé) pourrait suivre.
3. Le JECFA devrait tenir compte du fait que le métabolisme et l'évolution des résidus chez les espèces productrices d'aliments qui sont physiologiquement proches (de ruminants à ruminants, de monogastriques à monogastriques), suivent généralement les mêmes tendances. Par conséquent, l'extrapolation de LMR entre les matrices de tissus apparentés provenant d'espèces similaires est justifiée (par exemple foie de bovins et d'ovins). Si on sait que le profil métabolique d'un composé donné est différent entre ces espèces, on devra obtenir de l'information sur le ratio RM/RT. On peut ensuite se baser sur ces ratios pour apporter les modifications requises aux LMR extrapolées.
4. Lorsque des LMR identiques ou très peu différentes ont été établies pour les matrices des mêmes tissus dans trois différentes catégories d'animaux (par exemple ruminants, monogastriques et volailles) d'après des séries complètes de données distinctes sur les résidus, ces LMR pourraient éventuellement être extrapolées à tous les animaux producteurs d'aliments (sauf le poisson et le miel).
5. Le JECFA devrait considérer que les médicaments dont le composé parent est le résidu marqueur sont de bons candidats à l'extrapolation des LMR.
6. Les substances qui produisent peu ou pas de métabolites (par exemple sulfamides, pénicillines et tétracyclines), ou dont les métabolites produisent peu ou pas d'activité pharmacologique/toxicologique par rapport au composé parent, sont également susceptibles d'être de bons candidats pour les LMR de groupe. Cependant, il faudrait éventuellement tenir compte du fait que les activités antimicrobiennes ou de toxicité des substances chimiques appartenant à cette catégorie sont comparables.
7. Le JECFA devrait envisager d'autres moyens d'extrapoler les LMR au miel, puisqu'il n'est peut-être pas possible de faire une simple extrapolation des LMR des tissus au miel. Ce problème pourrait être résolu par exemple en utilisant la valeur de LMR la plus prudente, en appliquant un coefficient adapté en fonction des incertitudes (p. ex. manque de données sur le ratio RM/RT, déplétion/dégradation des résidus dans le miel comparativement aux tissus animaux, etc.), et en considérant les différences dans les facteurs de consommation du miel par rapport aux tissus à partir desquels les LMR seront extrapolées. (*Remarque : Plusieurs questions ont été soulevées par les membres du GT-e concernant l'extrapolation des LMR au miel, et ce point devra être débattu davantage à la prochaine session du CCRVDF, en collaboration avec le groupe de travail sur le miel.*)
8. Le JECFA devrait envisager d'autres solutions pour extrapoler les LMR aux poissons. Le métabolisme des poissons a tendance à être plus lent que celui des animaux à sang chaud, et le composé parent est le résidu-marqueur le plus couramment cerné chez les poissons. En conséquence, le ratio RM/RT risque d'être plus élevé dans les poissons (le RM étant le composé parent), et la LMR des muscles extrapolée des animaux à sang chaud aux poissons aura tendance à être prudente. (*Remarque : Certains membres ont exprimé la crainte que cette approche pourrait conduire à des LMR excessivement prudentes chez les poissons, d'où la nécessité de débattre davantage de cette question à la prochaine session du CCRVDF.*)

Références bibliographiques

Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (2000). Document de travail sur les données requises pour l'établissement de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires pour les

espèces secondaires. Douzième session, Point 13 de l'ordre du jour, CX/RVDF 00/14, préparé par le Secrétariat la FAO auprès du JECFA.

Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (2000). Document de travail sur les données requises pour l'établissement de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires pour les espèces secondaires. Douzième session, Point 13 de l'ordre du jour, CX/RVDF 00/14-Add.1, préparé par la Nouvelle-Zélande.

Commission européenne (2009). Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil, 6 mai 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0011:0022:en:PDF>

Autorité européenne de sécurité des aliments (2008). Technical Guidance: Extrapolation of Data from Major Species to Minor Species Regarding the Assessment of Additives for Use in Animal Nutrition. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/803.pdf>

Agence européenne des médicaments (2000). EMEA/CVMP/187/00-FINAL. Note for Guidance on the Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004534.pdf

Agence européenne des médicaments (2005). Note Regarding CVMP Guidelines on Data Requirements for Veterinary Medicinal Products Intended for Minor Uses or Minor Species. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004278.pdf

Agence européenne des médicaments (2006). EMEA/CVMP/SWP/66781/2005. Guideline on Safety and Residue Data Requirements for Veterinary Medicinal Products Intended for Minor Uses or Minor Species. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004581.pdf

FAO/OMS (2009). Principes et méthodes d'évaluation des risques liés à la présence de produits chimiques dans les aliments. Environmental Health Criteria 240. http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_1_eng_front.pdf

Santé Canada (2005). Limites fonctionnelles de résidus (LFR) d'antimicrobiens dans le miel. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/cfia-acia_amr-ram_intro-fra.php

Santé Canada (2005). Politique commune de Santé Canada et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments en ce qui concerne les limites maximales administratives de résidus, les limites maximales de résidus et les limites fonctionnelles de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires. Juin 2005. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/cfia-acia_amr-ram_pol-fra.php

Organisation de coopération et de développement économiques (2007). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Métabolisme dans les animaux d'élevage (no 503). http://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-503-metabolisme-dans-les-animaux-d-elevage_9789264061880-fr

Organisation de coopération et de développement économiques (2007). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques : Résidus dans les animaux d'élevage (no 505) http://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-505-residus-dans-les-animaux-d-elevage_9789264061910-fr

États-Unis d'Amérique (2005). Code of Federal Regulations – Title 21: Food and Drugs, Part 514: New Animal Drug Applications, Sub-part 514.1. http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2005/aprqr/pdf/21cfr514.1.pdf

Annexe 1a. Substances proposées par les membres du GT-e comme étant prioritaires pour l'extrapolation de LMR entre les espèces :

Substance médicamenteuse	Extrapolation à partir (JECFA)	Extrapolation à/aux**	Demandée par	Approuvée en :
Abamectine	Bovins	Tous les ruminants Chevaux	Nouvelle-Zélande	
Albendazole	Bovins Ovins	Caprins	Thaïlande	
Amoxicilline*	Tissus de bovin	Tissus d'ovins Tissus de porc	États-Unis	(Nota : évalué par la 75 ^{ème} JECFA)
Avilamycine	Poules/poulets Dindons	Toutes les volailles	Thaïlande	
Ceftiofur	Bovins Porcins	Tous les mammifères	Nouvelle-Zélande	
Chlortétracycline	Bovins Ovins Porcins Volaille	Caprins	Thaïlande	
Clenbutérol	Bovins Chevaux	Différentes espèces, tissus/matrices		
Clopidol *		Caille, lapins		
Closantel	Bovins Ovins	Caprins	Thaïlande	
Colistine	Poules/poulets Dindons	Toutes les volailles	Thaïlande	
Cyhalothrine	Bovins Ovins Porcins	Caprins	Thaïlande	
Cyperméthrine	Bovins Ovins	Tous les mammifères	Nouvelle-Zélande	
Deltaméthrine	Bovins Ovins	Tous les ruminants	Nouvelle-Zélande	
Doramectine	Bovins	Tous les mammifères	Nouvelle-Zélande	
Éprinomectine	Bovins	Cerfs	Nouvelle-Zélande	
Fenbendazole	Ruminants multiples	Ovins Cerfs	Nouvelle-Zélande	
Ivermectine	Les bovins (foie, gras, lait) Ovins Porcins	Bisons, cerfs, wapitis, Cheval		
Lasalocide		Caille, ovins, lapins, dindons		
Lévamisole	Bovins Ovins Porcins Volaille	Tous les mammifères	Nouvelle-Zélande	
Lincomycine	Poules/poulets	Toutes les volailles	Thaïlande	
Monensin	Bovins Ovins Caprins Poules/poulets Dindons Cailles	Caille, ovins, lapins, dindons		

Substance médicamenteuse	Extrapolation à partir (JECFA)	Extrapolation à/aux**	Demandée par	Approuvée en :
Moxidectine	Bovins Ovins Cerfs	Bisons, cerfs, wapitis, chevaux		
Narasin	Bovins Porcins Poules/poulets	Caille, ovins, lapins, dindons		
Oxibendazole *		Ovins		
Oxytétracycline	Espèces multiples	Différentes espèces, les tissus / matrices		
Ractopamine	Bovins Porcins	Différentes espèces, les tissus / matrices		
Salinomycine *		Caille, ovins, lapins, dindons		
Spectinomycine	Poules/poulets	Toutes les volailles	Thaïlande	
Spiramycine	Poules/poulets	Toutes les volailles	Thaïlande	
Streptomycine	Espèces multiples	Différentes espèces, les tissus / matrices		
Sulfamides (sauf sulfathiazol)	Bovins Ovins Porcins Volaille	Tous les mammifères?		
Tétracycline	Espèces multiples	Différentes espèces, tissus / matrices		
Tilmicosine	Poules/poulets Dindons	Lapins Toutes les espèces de volailles	?? Thaïlande	
Triclabendazole	Bovins Ovins	Caprins	Thaïlande États-Unis	
Tylosine	Bovins Porcins Poules/poulets	Toutes les espèces productrices d'aliments	Nouvelle-Zélande	
Zilpatérol		Différentes espèces, les tissus / matrices		

*Indique qu'aucune LMR établie par le JECFA n'est disponible pour ces composés

**Les LMR ne devraient pas être extrapolées à une espèce pour laquelle le composé n'est pas approuvé. Ainsi les pays qui demandent une extrapolation de LMR à une autre espèce doivent fournir la preuve que le composé est effectivement approuvé chez l'espèce en question.

Annexe 1b. Substances proposées par les membres du GT-e comme priorité pour l'extrapolation des LMR aux tissus de la même espèce :

Substance médicamenteuse	Extrapolation à partir de :	Extrapolation à :	Demandée par :	Approuvée en :
Ivermectine	Bovins (foie, gras, lait)	Muscle de bovin		

Annexe 2a : Liste des substances évaluées par le JECFA avec les mêmes LMR et pour les mêmes tissus chez diverses espèces

Composé (résidu marqueur)	Espèces utilisant les mêmes LMR	Tissus (applicables à toutes les espèces inscrites)	LMR (µg/kg)
Albendazole (2-amino benzimidazole)	Bovins Ovins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 5000 5000 100 100
Avilamycine (Acide dichloroisoevernic - DIA)	Porcins Lapins Poules/poulets Dindons	Muscle Foie Reins Gras/peau	200 300 200 200
Ceftiofur (Desfuroylceftiofur)	Bovins Porcins	Muscle Foie Reins Gras	1000 2000 6000 2000
Chlortétracycline (tétracycline + chlortétracycline + oxytétracycline)	Bovins Ovins Porcins Volaille	Muscle Foie Reins Lait Oeufs	200 600 1200 100 400
Clenbuterol (clenbutérol)	Bovins Chevaux	Muscle Foie Reins Gras	0,2 0,6 0,6 0,2
Colistine (aussi appelée polymyxine) (colistine A + B)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets Lapins Caprins Dindons	Muscle Foie Reins Gras Lait Oeufs	150 150 150 150 150 300
Cyperméthrine (résidus totaux de cyperméthrine)	Bovins Ovins	Muscle Foie Reins Gras Lait	50 50 50 1000 100
Deltaméthrine (deltaméthrine)	Bovins Ovins Poules/poulets Saumon (muscle seulement)	Muscle Foie Reins Gras Lait Oeufs	30 50 50 500 30 30
Dexaméthasone (dexaméthasone)	Bovins Porcins Chevaux	Muscle Foie Reins Lait	1 2 1 0,3
Diclazuril (diclazuril)	Ovins Volaille Lapins	Muscle Foie Reins Gras	500 3000 2000 1000
Dihydrostreptomycine (streptomycine + dihydrostreptomycine)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets	Muscle Foie Reins Gras Lait	600 600 1000 600 200

Composé (résidu marqueur)	Espèces utilisant les mêmes LMR	Tissus (applicables à toutes les espèces inscrites)	LMR (µg/kg)
Érythromycine (érythromycine)	Poules/poulets Dindons	Muscle Foie Reins Gras Oeufs	100 100 100 100 50
Fébantel (somme des métabolites exprimée en oxfendazole sulfone)	Bovins Ovins Porcins Chevaux Caprins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 500 100 100 100
Fenbendazole (somme des métabolites exprimée en oxfendazole sulfone)	Bovins Ovins Porcins Chevaux Caprins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 500 100 100 100
Fluméquine (fluméquine)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets Truite (muscle seulement) Crevettes (muscle seulement)	Muscle Foie Reins Gras	500 500 3000 1000
Gentamicine (gentamicine)	Bovins Porcins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 2000 5000 100 200
Lévamisole HCl (lévamisole HCl)	Bovins Ovins Porcins Volaille	Muscle Foie Reins Gras	10 100 10 10
Monensine (monensine)	Bovins Ovins Caprins	Muscle Foie Reins Gras Lait	10 20 10 100 2
Monensine (monensine)	Poules/poulets Dindons Cailles	Muscle Foie Reins Gras	10 10 10 100
Narasine (narasine A)	Bovins Porcins Poules/poulets	Muscle Foie Reins Gras	15 50 15 50
Néomycine (néomycine)	Bovins Ovins Caprins Porcins Poules/poulets Dindons Canards	Muscle Foie Reins Gras Lait Oeufs	500 500 10000 500 1500 500
Oxfendazole (somme des métabolites exprimée en oxfendazole sulfone)	Bovins Ovins Porcins Chevaux Caprins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 500 100 100 100

Composé (résidu marqueur)	Espèces utilisant les mêmes LMR	Tissus (applicables à toutes les espèces inscrites)	LMR (µg/kg)
Oxytétracycline (tétracycline + chlortétracycline + oxytétracycline)	Bovins Ovins Porcins Volaille Poisson (muscle seulement) Crevettes (muscle seulement)	Muscle Foie Reins Lait Oeufs	200 600 1200 100 400
Pénicilline G (pénicilline G)	Bovins Porcins Poules/poulets	Muscle Foie Reins Lait	50 50 50 4
Phoxime (phoxime)	Ovins Caprins Porcins	Muscle Foie Reins Gras	50 50 50 400
Ractopamine (ractopamine)	Bovins Porcins	Muscle Foie Reins Gras	10 40 90 10
Sarafloxacin (sarafloxacin)	Poules/poulets Dindons	Muscle Foie Reins Gras	10 80 80 20
Spectinomycine (spectinomycine)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets	Muscle Foie Reins Gras Lait Oeufs	500 2000 5000 2000 200 2000
Streptomycine (streptomycine)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets Dindons	Muscle Foie Reins Gras Lait	600 600 1000 600 200
Sulfadimidine (sulfadimidine)	Bovins Ovins Porcins Volaille	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 100 100 100 28
Tétracycline (tétracycline + chlortétracycline + oxytétracycline)	Bovins Ovins Porcins Volaille	Muscle Foie Reins Lait Oeufs	200 600 1200 100 400
Thiabendazole (thiabendazole + métabolites)	Bovins Ovins Caprins Porcins	Muscle Foie Reins Gras Lait	100 100 100 100 100
Tilmicosine (tilmicosine)	Bovins Ovins	Muscle Foie Reins Gras	100 1000 300 100
Tylosine (A, B, C, D) (tylosine A)	Bovins Porcins Poules/poulets	Muscle Foie Reins Gras Lait Oeufs	100 100 100 100 100 300

Annexe 2b : Liste des substances évaluées par le JECFA assorties de différentes LMR dans les mêmes tissus chez plusieurs espèces

Composé (résidu marqueur)	Espèces utilisant des LMR différentes	Tissus	LMR (µg/kg)
Closantel (closantel)	Bovins Ovins	Muscle (bovins) Muscle (ovins) Foie (bovins) Foie (ovins) Reins (bovins) Reins (ovins) Gras (bovins) Gras (ovins)	1000 1500 1000 1500 3000 5000 3000 2000
Cyhalothrine (cyhalothrine)	Bovins Ovins Porcins	Muscle (bovins, ovins, porcins) Foie (bovins, porcins) Foie (ovins) Reins (bovins, ovins, porcins) Gras (bovins, ovins, porcins) Lait (bovins)	20 20 50 20 400 30
Danofloxacin (danofloxacin)	Bovins Porcins Poules/poulets	Muscle (bovins, volaille) Muscle (porcins) Foie (bovins, volaille) Foie (porcins) Reins (bovins, volaille) Reins (porcins) Gras (bovins, porcins, volaille)	200 100 400 50 400 200 100
Doramectine (doramectine)	Bovins Porcins	Muscle (bovins) Muscle (porcins) Foie (bovins, porcins) Reins (bovins, porcins) Gras (bovins, porcins) Lait (bovins)	10 5 100 30 150 15
Flubendazole (flubendazole)	Porcins Volaille	Muscle (porc) Muscle (volaille) Foie (porcins) Foie (volaille) Oeufs (volaille)	10 200 10 500 400
Ivermectine (22, 23-dihydro-ivermectine B1a)	Bovins Ovins Porcins	Foie (bovins) Foie (ovins, porcins) Gras (bovins) Gras (ovins, porcins) Lait (bovins)	100 15 40 20 10
Lincomycine (lincomycine)	Porcins Poules/poulets Bovins (lait uniquement)	Muscle (porc, poulet) Foie (porc, poulet) Reins (porcins) Reins (poules/poulets) Gras (porcins, poulets) Lait (bovins)	200 500 1500 500 100 150
Monensine (monensine)	Bovins Ovins Caprins Poules/poulets Dindons Cailles	Muscle (toutes espèces) Foie (ruminants) Foie (volaille) Reins (toutes espèces) Gras (toutes espèces) Lait (bovins)	10 20 10 10 100 2
Moxidectine (Moxidectine)	Bovins Ovins Cervidés	Muscle (bovins, cervidés) Muscle (ovins) Foie (bovins, ovins, cervidés) Reins (bovins, ovins, cervidés) Gras (bovins, ovins, cervidés)	20 50 100 50 500

Composé (résidu marqueur)	Espèces utilisant des LMR différentes	Tissus	LMR (µg/kg)
Spiramycine (Spiramycine + néospiramycine)	Bovins Porcins Poules/poulets	Muscle (bovins, porcins, volaille)	200
		Foie (bovins, porcins, volaille)	600
		Reins (bovins, porcins)	300
		Reins (poules/poulets)	800
		Gras (bovins, porcins, volaille)	300
		Lait (bovins)	200
Tilmicosine (tilmicosine)	Bovins Ovins Porcins Poules/poulets Dindons	Muscle (bovins, ovins, porcins, dindons)	100
		Muscle (poules/poulets)	150
		Foie (bovins, ovins)	1000
		Foie (porcins)	1500
		Foie (poules/poulets)	2400
		Foie (dindons)	1400
		Reins (bovins, ovins)	300
		Reins (porcins)	1000
		Reins (poules/poulets)	600
		Reins (dindons)	1200
		Gras (bovins, ovins, porcins)	100
Gras (poules/poulets, dindons)	250		
Triclabendazole (keto-Triclabendazole)	Bovins Ovins	Muscle (bovins)	250
		Muscle (ovins)	200
		Foie (bovins)	850
		Foie (ovins)	300
		Reins (bovins)	400
		Reins (ovins)	200
Gras (bovins, ovins)	100		