

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



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



Organisation
mondiale de la Santé

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

Point 6 de l'ordre du jour

CX/RVDF 21/25/6(REV)

Avril 2021

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 juillet et 20 juillet 2021

OBSERVATIONS À L'ÉTAPE 3 EN RÉPONSE À LA CL 2020/17-RVDF SUR LES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS POUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS POUR EXAMEN À L'ÉTAPE 4 PAR LE CCRVDF, À SA 25^E SESSION

**LMR pour le diflubenzuron (saumon - muscle et peau en proportions naturelles);
l'halquinol (porcins - muscle, peau et graisse, foie et rognons); et
l'ivermectine (ovins, porcins et caprins – graisse, rognons, foie et muscle)**

Observations reçues de: Argentine, Brésil, Chili, Costa Rica, Cuba, Équateur, El Salvador,
Union européenne, Panama, Pérou, Ouganda, Royaume-Uni

PARTIE I : OBSERVATIONS SUR LES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS

MEMBRES

Argentine

Limites maximales de résidus (LMR) à l'étape 4 – Annexe 2

- LMR pour le diflubenzuron dans le saumon: L'Argentine n'a aucune observation à formuler concernant la proposition de LMR figurant dans le rapport final de la quatre-vingt-huitième session du JECFA (Évaluation de résidus de médicaments vétérinaires) pour examen par la vingt-cinquième session du CCRVDF à l'étape 4.
- LMR pour l'halquinol dans les porcins: L'Argentine n'a aucune observation à formuler concernant la proposition de LMR figurant dans le rapport final de la quatre-vingt-huitième session du JECFA (Évaluation de résidus de médicaments vétérinaires) pour examen par la vingt-cinquième session du CCRVDF à l'étape 4.
- LMR pour l'ivermectine dans les ovins, les caprins et les porcins: L'Argentine estime que, bien qu'il soit acceptable de recommander des LMR pour tous les tissus proposés des espèces concernées, elle souhaite formuler les observations qui suivent:
 - Les recommandations de LMR n'ont pas été proposées sur la base de la nouvelle DJA établie pour ce composé.
 - Il est entendu que l'évaluation actuelle n'a pas été calculée sur la base d'une période de retrait de 65 jours. Cette évaluation part du principe selon lequel une période de retrait de 65 jours est acceptable et que, à partir des données émanant des études de déplétion, il est possible de calculer l'exposition (GECDE et GEADE) au 65^e jour pour vérifier que celle-ci est cohérente avec la DJA et la DRA. Ces calculs révèlent que les valeurs de GECDE et GEADE n'atteignent qu'un très faible pourcentage de la limite supérieure de la DJA (4 % chez les adultes et 5,9 % chez les individus jeunes). Dans le cas de la DRA, les valeurs se situent autour de 1,1 % dans le muscle d'ovins et les valeurs chez les individus jeunes sont équivalentes. Dans ce cas précis, il est évident qu'il ne s'agit pas de valeurs à additionner entre espèces, tel que l'indique le procédé pour calculer la DJA.
 - Il nous semble approprié de suggérer que le calcul des LMR proposées ne tienne pas compte d'une période de retrait de 65 jours, mais de privilégier l'adoption d'un système de calcul des LMR à partir de la DJA et de la DRA. Si cette méthode de calcul ne tient pas compte de la consommation du lait, cette molécule n'a aucune application agricole et une proportion plus importante des valeurs DJA et DRA est appropriée. Il

serait possible par ailleurs de calculer des périodes de retrait plus adaptées aux pratiques productives actuelles. Pour cette raison, il convient de demander une réévaluation par le JECFA des LMR recommandées par la quatre-vingt-huitième session, en tenant compte des nouvelles valeurs de la DJA définies pour cette molécule.

- Il convient par ailleurs d'effectuer une extrapolation à partir des LMR adoptées pour les bovins et vérifier si celles-ci sont cohérentes avec une DJA/DRA utilisant les critères d'extrapolation figurant dans le document CX/RVDF 20/25/8 : Document de travail sur l'extrapolation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires à une ou plusieurs espèces.

Brésil

Le Brésil félicite le JECFA pour ses travaux et soutient les recommandations formulées par la quatre-vingt-huitième session du Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires relatives aux LMR pour les médicaments vétérinaires diflubenzuron, halquinol et ivermectine tels que présentés à l'annexe 2 pour examen par la vingt-cinquième session du CCRVDF à l'étape 4.

Chili

Le Chili est favorable à l'avant-projet de LMR pour les composants ci-dessous :

- Diflubenzuron dans le muscle et la peau du saumon.
- Halquinol dans les quatre tissus (muscle, peau et graisse, foie, rognons) de porcins.
- Ivermectine dans les quatre tissus (graisse, rognons, foie et muscle) d'ovins, de porcins et de caprins.

Justification : Il est essentiel que le Codex poursuive l'analyse et la détermination de LMR pour les principes actifs régulièrement administrés aux animaux pour lesquels le Codex n'a pas encore défini de LMR ou faisant l'objet d'une réévaluation.

Costa Rica

Le Costa Rica souhaite remercier le JECFA et le CCRVDF pour l'excellent travail accompli et pour l'opportunité qui lui est offerte d'exprimer ses observations. Le Costa Rica est favorable à l'avancement des LMR des médicaments proposés aux différentes étapes (fluméthrine, diflubenzuron pour le saumon, halquinol pour les porcins et ivermectine pour les ovins, les porcins et les caprins).

Cuba

Nous n'avons aucune réserve vis-à-vis des plages définies en tant que LMR pour l'ivermectine pour les porcins, les ovins, les caprins dans les tissus indiqués (graisse, reins, foie, muscle).

Il n'est pas précisé que ce produit ne doit pas être administré aux caprins producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Il n'est fait mention que des ovins, des porcins et des caprins, sans inclure les bovins. Cette espèce serait-elle toujours concernée par les dispositions préalablement approuvées du Codex ?

Équateur

L'Équateur apprécie le travail accompli par le JECFA lors de la quatre-vingt-huitième session du Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires en ce qui concerne les valeurs numériques à attribuer aux limites maximales de résidus pour les composés indiqués dans le document en objet, et présente les observations ci-dessous :

Diflubenzuron (muscle et peau de saumon en proportions naturelles)

Nous n'avons pas d'observation sur la proposition avancée.

Halquinol (muscle, peau et graisse, foie et rognons de porcins)

L'Équateur est favorable aux LMR recommandées par le JECFA en ce qui concerne le halquinol pour le muscle, la peau et la graisse, le foie et les rognons, étant donné qu'elles seront extrêmement utiles et présentent un intérêt important pour la production sûre d'aliments dans notre pays. Nous appuyons donc l'avancement du document en suivant la procédure accélérée.

Ivermectine (graisse, rognons, foie et muscle d'ovins, de porcins et de caprins)

L'Équateur convient de soutenir les LMR recommandées par le JECFA en ce qui concerne ce principe actif pour la graisse, les rognons, le foie et le muscle et appuie l'avancement du document à l'étape suivante.

El Salvador

En ce qui concerne le projet de LMR pour l'halquinol à l'étape 3 :

Au vu des résultats de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA visant à répondre aux demandes spécifiques émanant de la vingt-quatrième réunion du CCRVDF et des informations disponibles dans la lettre circulaire CL 2020/17-RVDF, nous sommes favorables à la poursuite de la proposition de LMR conformément à la procédure interne du Codex Alimentarius.

En ce qui concerne le projet de LMR pour l'ivermectine à l'étape 3 :

Après examen des résultats de la réévaluation de LMR pour l'ivermectine dans les porcins, les ovins et les caprins, et étant donné le maintien des LMR établies pour le foie et la graisse pour les porcins et les ovins lors de la vingtième session de la CCA, nous soutenons les LMR proposées pour la graisse, les rognons, le foie et le muscle.

Union européenne

Diflubenzuron

L'UE soutient l'avant-projet de LMR pour le diflubenzuron dans le saumon, car cela ne soulève aucune préoccupation vis-à-vis de la sécurité des consommateurs. Cet avant-projet de LMR est identique aux LMR de l'UE.

Halquinol

L'UE constate que l'halquinol est un agent antimicrobien dont l'utilisation est indiquée pour les porcins et les volailles en tant que stimulateur de croissance et en cas de diarrhée. L'UE souligne le fait que l'utilisation d'agents antimicrobiens, y compris l'halquinol, n'est pas autorisée dans l'UE pour la stimulation de croissance, et elle rappelle que l'utilisation d'agents antimicrobiens dans l'optique de stimuler la croissance ne correspond pas à une utilisation prudente des agents antimicrobiens, nécessaire pour lutter contre la résistance antimicrobienne. L'UE souhaite donc faire part de ses fortes préoccupations concernant l'établissement de LMR pour l'halquinol. L'halquinol n'est pas autorisé en tant que produit vétérinaire ni en tant qu'additif dans les aliments pour animaux au sein de l'UE. Par conséquent, aucune LMR n'est établie pour l'halquinol dans l'UE.

Panama

Le Panama apprécie les travaux présentés par le JECFA et se montre favorable à l'avancement de l'avant-projet de LMR recommandé lors de la quatre-vingt-huitième réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires sur les LMR pour les médicaments vétérinaires : Le diflubenzuron (saumon – muscle et peau en proportions naturelles), l'halquinol (porcins – muscle, peau et graisse, foie et rognons), l'ivermectine (ovins, porcins et caprins – graisse, rognons, foie et muscle) à l'étape 4.

Nous soutenons les recherches du JECFA, qui reposent sur une base scientifique et serviraient aux autorités sanitaires de pays tels que le nôtre d'outil sanitaire visant à surveiller et maîtriser la présence de résidus de médicaments dans les aliments tout en préservant le commerce international et la sécurité sanitaire des aliments d'origine animale

Pérou

Pour sa part, le diflubenzuron est administré comme traitement contre le pou du saumon (*Lepeophtheirus salmonis* et *Caligus rogercresseyi*) et ajouté aux aliments de celui-ci, d'après l'Agence européenne du médicament (EMA) à hauteur de 3 mg/kg de poids corporel/jour pendant 14 jours de suite.

L'espèce de salmonidés cultivée au Pérou est la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), dont on sait qu'elle est vulnérable au pou du saumon, un parasite externe présent en milieu marin qui attaque les truites dans le cadre de systèmes de production utilisant des cages placées en pleine mer ; ce système n'est pas appliqué au Pérou actuellement. Le dernier rapport de l'EMA (EMA/CVMP/115336/20183), publié en juillet 2020, établit une limite maximale de résidus équivalente à celle proposée dans l'avant-projet présenté au comité : dans ses conclusions, le rapport indique qu'une exposition au métabolite 4-chloroaniline, dérivé du diflubenzuron réduite de 100 fois dans la LMR proposée pour le diflubenzuron réduira ultérieurement l'exposition potentielle du consommateur au diflubenzuron et à son métabolite 4-chloroaniline dans les poissons disponibles sur le marché.

À ce propos, nous estimons que la proposition se conforme aux considérations actuelles et que ces valeurs définies devront être prises en compte dans le cadre du Programme de maîtrise des substances interdites et des résidus de produits en aquaculture dans l'importation de produits dérivés du saumon destinés à l'alimentation humaine.

En ce qui concerne le halquinol et l'ivermectine, l'Union européenne n'a pas défini de LMR pour le halquinol, alors que la LMR pour l'ivermectine est de 100 µg/kg pour la graisse, 100 µg/kg pour le foie et 30 µg/kg pour les reins pour toutes les espèces de mammifères destinées à la production d'aliments.

Par ailleurs, les États-Unis d'Amérique n'ont pas défini de LMR pour le halquinol, alors que la LMR pour l'ivermectine est de 30 ppb pour le foie d'ovins et de 20 ppb pour le foie et le muscle de porcins.

Les LMR recommandées par la quatre-vingt-huitième session du JECFA se rapprochent des valeurs en vigueur aux États-Unis ; cependant, il convient d'obtenir plus d'informations à l'appui de ces LMR afin de déterminer la validité de la proposition.

Ouganda

L'Ouganda est favorable aux LMR émanant de l'évaluation réalisée par la quatre-vingt-huitième session du JECFA.

L'Ouganda apprécie les efforts déployés, destinés à faire progresser le secteur.

Royaume-Uni

Diflubenzuron (insecticide)

La LMR proposée pour le saumon est identique à celle déjà approuvée au Royaume-Uni. Nous soutenons la recommandation.

Halquinol (agent antimicrobien à large spectre)

Aucune LMR relative à l'halquinol n'est établie au Royaume-Uni pour aucune espèce. Par conséquent, ce produit ne peut pas être utilisé dans les espèces productrices d'aliments. Nous soutenons une évaluation des risques menée par le JECFA, sachant que le risque pour les consommateurs peut être limité au travers des LMR proposées afin de garantir la sécurité des consommateurs. Cependant, l'halquinol est une substance antimicrobienne utilisée pour stimuler la croissance. Selon la législation britannique, les antibiotiques autres que les coccidiostatiques et les histomonostatiques, ne devraient pas être autorisés à cette fin. De ce fait, l'acceptation des LMR proposées pour l'halquinol serait en contradiction avec la législation britannique. Bien que le Royaume-Uni n'ait aucune objection de nature scientifique, l'adoption des LMR proposées pour l'halquinol ne sera peut-être pas possible compte tenu du cadre législatif britannique actuellement associé à l'utilisation des stimulateurs de croissance.

Ivermectin (agent antiparasitaire à large spectre)

Le Royaume-Uni ne soutient pas l'avant-projet de LMR Codex pour les ovins, les caprins et les porcins.

Les valeurs de LMR proposées par le JECFA sont très inférieures aux LMR du Royaume-Uni. Le Royaume-Uni considère qu'elles sont inutilement basses et que leur adoption impliquerait la nécessité de réviser les périodes d'attente pour les ovins, les porcins et les caprins en ce qui concerne les produits contenant de l'ivermectine. L'adoption de ces LMR au Royaume-Uni entraînerait très probablement des périodes d'attente inutilement longues pour ces espèces, et qui ne sont pas justifiées en termes de sécurité des consommateurs.

OBSERVATEURS

Health for Animals

Observations soumises par HealthforAnimals concernant les LMR relatives à l'halquinol (dans le muscle, la peau et la graisse, le foie et les rognons des porcins) et établies au cours de la quatre-vingt-huitième session du JECFA lors de l'étape 3 pour examen par la vingt-cinquième session du CCRVDF à l'étape 4.

1. Généralités

HealthforAnimals souhaite remercier la quatre-vingt-huitième session du JECFA pour son examen scientifique de l'halquinol et soutient entièrement la conclusion qu'elle en a tirée. En accord avec les résultats du JECFA, HealthforAnimals constate la grande importance de l'halquinol du fait de son utilisation en tant qu'agent antimicrobien non thérapeutique notable pour les porcins.

HealthforAnimals justifie cette conclusion par les observations suivantes :

- La dose journalière admissible (DJA) de 0–0,2 mg/kg de poids corporel recommandée par le JECFA est appropriée et cohérente avec les données. Nous approuvons l'exposition chronique par la voie alimentaire estimée et la justification toxicologique.
- Le résidu marqueur, défini par la somme de 5-chloroquinoline-8-ol (5-CL), 5,7-dichloroquinoline-8-ol (5,7-DCL) et de leurs métabolites glucuronides (5-CLG (exprimés en équivalents de 5-CL) et 5,7-DCLG (exprimés en équivalents de 5,7-DCL)), est pertinent et mesurable d'un point de vue métabolique.
- Le Comité a recommandé des limites maximales de résidus (LMR) dans les porcins de 40 µg/kg pour le muscle, 350 µg/kg pour la peau et la graisse, 500 µg/kg pour le foie et 9 000 µg/kg pour les rognons. Ces valeurs sont appropriées et nous approuvons la recommandation.

2. Proposition de HealthforAnimals

- HealthforAnimals encourage le CCRVDF à accepter la recommandation du JECFA et à soutenir l'avancement pour examen lors de la prochaine Commission du Codex Alimentarius à l'étape 5/8.

HealthforAnimals remercie la vingt-cinquième session du CCRVDF pour l'attention qu'elle aura bien voulu consacrer aux présentes observations et à la présente proposition.

INFOFISH

L'ivermectine (agent antiparasitaire à large spectre) ayant été utilisée dans certains poissons à nageoire (carpe indienne, carpe chinoise, poisson-chat) afin de prévenir les ectoparasites, des LMR devraient être fixées pour ces espèces au même titre que pour des espèces comme les ovins, les porcins et les caprins.

PARTIE II : FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE RÉSERVES

Union européenne

Ivermectine

L'UE constate que l'avant-projet de LMR pour l'ivermectine intègre une marge de sécurité sanitaire importante. Ces LMR sont donc beaucoup plus faibles que les LMR établies dans l'UE et, bien qu'elles ne soulèvent pas de préoccupations quant à la sécurité des consommateurs, elles poseraient problème vis-à-vis des Bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires (BPMV).

Compte tenu de l'importance de la marge de sécurité sanitaire, l'UE propose que le CCRVDF demande au JECFA de revoir sa recommandation concernant l'établissement de LMR compatibles avec les BPMV en vigueur. Un formulaire de préoccupation dans lequel figurent de plus amples détails est joint.

FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE RÉSERVES

Présenté par: L'Union européenne
Date: 30 novembre 2020
Médicament vétérinaire: Ivermectine
Denrée (espèce et tissus): Tissus d'ovins, de porcins et de caprins
LMR (µg/kg):

Espèce	Graisse	Rognons	Foie	Muscle
Ovins, porcins et caprins	20 µg/kg	15 µg/kg	15 µg/kg	10 µg/kg

Étape en cours: Étape 3

Description de la préoccupation:

Lors de la définition de LMR, la nécessité de tenir compte des Bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires (BPMV), définies dans le Manuel de procédure de la Commission du Codex Alimentarius comme « les modalités d'emploi officiellement recommandées ou autorisées, y compris les périodes d'attente, approuvées par les autorités nationales, des médicaments vétérinaires administrés dans des conditions pratiques », est établie.

Le JECFA a calculé que l'exposition chronique par la voie alimentaire fondée sur l'estimation des résidus dans les bovins, les ovins et les porcins était inférieure à 6 % de la DJA (les valeurs d'exposition chronique par la voie alimentaire estimée pour la population en général et pour les enfants de manière globale s'élèvent respectivement à 4 % et 5,9 % de la limite supérieure de la fourchette établie pour la DJA). Les données disponibles n'ont pas permis au JECFA d'estimer l'exposition alimentaire aiguë sur la base des résidus dans les porcins ou les caprins mais, selon les données relatives aux résidus dans le muscle au site d'injection, l'exposition alimentaire aiguë a été estimée inférieure à 1 % de la DrfA (l'exposition alimentaire estimée aiguë s'élève de manière globale à 0,6 % pour les adultes et 0,5 % pour les enfants).

Par conséquent, il est clair que les LMR recommandées intègrent une marge de sécurité sanitaire importante vis-à-vis de la DJA et de la DrfA.

Les LMR recommandées sont très inférieures aux LMR établies dans l'UE et elles poseraient problème vis-à-vis des BPMV en vigueur. En effet, le document TRS 1023 indique que pour les ovins et les porcins, les LMR recommandées font référence à des périodes d'attente respectives de 65 et 35 jours. Ces périodes sont beaucoup plus longues que les périodes d'attente relatives à de nombreux produits contenant de l'ivermectine pour les ovins et les porcins, et qui sont autorisés dans l'UE.

Compte tenu de l'importance de la marge de sécurité sanitaire entre d'une part l'exposition alimentaire estimée et

d'autre part la DJA et la DrfA, il semblerait approprié de demander au JECFA de revoir sa recommandation concernant l'établissement de LMR compatibles avec les BPMV en vigueur.

Résumé de la documentation justificative qui sera soumise au JECFA (toxicologie, résidus, microbiologie, évaluation de l'exposition alimentaire): Exemples d'informations de produit pour les produits autorisés.

Réponse du JECFA au formulaire de notification de réserves soumis par l'Union européenne au sujet des LMR pour l'ivermectine

1. En réponse au formulaire de notification de réserves soumis par l'Union européenne au sujet des LMR pour l'ivermectine recommandées par la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA pour les tissus d'ovins, de porcins et de caprins, le JECFA souhaite émettre les considérations suivantes.
2. Comme mentionné dans le numéro 1023 de la Série de rapports techniques (TRS 1023), le JECFA a procédé à plusieurs évaluations de l'ivermectine, composé qui a été inclus dans l'ordre du jour de la quatre-vingt-huitième réunion du JECFA après la demande de la vingt-quatrième session du CCRVDF de recommander des LMR pour le muscle, le foie, les rognons et la graisse des porcins, des ovins et des caprins.
3. Le JECFA a examiné les données soumises par un État membre, qui comprenaient des informations relatives à deux formulations d'ivermectine (une formulation contenant de l'ivermectine et une autre formulation combinant ivermectine et lévamisole), toutes deux approuvées pour les ovins. Aucune donnée sur la déplétion des résidus n'a été reçue pour les porcins et les caprins, et aucune donnée pharmacocinétique supplémentaire ou donnée sur la déplétion des résidus d'ivermectine chez les espèces cibles n'a été reçue. Un seul État membre a soumis des informations concernant les BPV. Afin de compléter les réponses très limitées à son appel de données, le JECFA a procédé à un examen exhaustif des bases de données documentaires accessibles.
4. Le JECFA a recommandé les LMR pour l'ivermectine dans les tissus d'ovins sur la base de l'étude de déplétion des résidus disponible et des BPV soumises en réponse à l'appel de données. Conformément aux pratiques standard du JECFA, les LMR recommandées sont compatibles avec les BPV. Le JECFA a extrapolé les LMR pour les ovins aux caprins, et reconfirmé les LMR dans le foie et la graisse (porcins et ovins) précédemment recommandées (trente-sixième réunion du JECFA).
5. Comme mentionné également dans le formulaire de notification de réserves de l'UE, les LMR recommandées comprennent une marge de sécurité importante. Le JECFA estime qu'il serait du ressort d'une entité en charge de la gestion des risques (c'est-à-dire du CCRVDF) de modifier les LMR pour inclure d'autres BPV. Il note aussi que passer par son intermédiaire rallongerait de manière considérable le processus de modification des LMR, alors que le CCRVDF pourrait procéder plus rapidement. Par ailleurs, il convient de souligner, à ce stade, que la date de la prochaine réunion du JECFA consacrée aux résidus de médicaments vétérinaires n'a pas encore été fixée.
6. Enfin, le Secrétariat mixte FAO/OMS du JECFA souhaite profiter de cette occasion pour rappeler à tous les membres du CCRVDF qu'il est important de soumettre toutes les données et informations pertinentes en réponse à l'appel, afin d'alimenter l'évaluation du JECFA et de garantir l'efficacité et la rapidité du processus.