



GFORSS | GLOBAL FOOD REGULATORY
SCIENCE SOCIETY

ANALYSE DES ÉLÉMENTS EN PRÉPARATION POUR LA 25^{ème} SESSION DU COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS (CCRVDF25)

Réunions virtuelles 12 - 16 et 20 juillet 2021

Substances/LMR soumises pour approbation

POINT 6.1 DE L'ORDRE DU JOUR:

LMR pour l'Ivermectine (ovins, porcins et caprins - graisse, rein, foie et muscle) à l'étape 4

Objectifs

Ce document propose une analyse des points de l'ordre du jour pour soutenir la participation à la 25^{ème} session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF25), qui se tiendra virtuellement en juillet 2021. Le document est destiné à une utilisation éventuelle par les communautés de pratique et de travail liées au Codex soutenues par l'association mondiale des sciences réglementaires des aliments ([GFORSS](#)) et la Plateforme d'analyse des risques et d'excellence en réglementation des aliments ([PARERA](#)), dans le cadre de leur contribution au renforcement de la sensibilisation et au soutien à la participation effective des représentants des membres et des observateurs aux réunions internationales de normalisation alimentaire (réunions du Codex).

L'analyse fournie dans ce document offre un examen factuel des points inscrits à l'ordre du jour des réunions du codex, de leur contexte et une discussion de certaines considérations permettant le développement de positions nationales et régionales. Cette analyse est présentée à titre indicatif et ne représente pas une position officielle des organisations mentionnées ci-dessus ([PARERA](#) et [GFORSS](#)), de leurs membres ou de leur direction.

Cette analyse est préparée dans le cadre de l'Initiative [Codex pour le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord \(MENA Codex Initiative\)](#), mise en œuvre par [PARERA](#) et [GFORSS](#) et financée par le bureau Codex des États-Unis, Département de l'Agriculture des États-Unis.

**Il est important de noter que les experts – membres du Groupe de travail d'experts (EWG) – ne représentent pas les organisations et/ou les juridictions auxquelles ils sont affiliés. La sélection et la participation aux travaux du groupe d'experts sont basées sur les qualifications et l'expérience de chaque expert. Les positions exprimées par les documents d'analyse publiés et issues des travaux du groupe d'experts ne doivent aucunement être interprétées comme la position du pays / de la délégation / de l'organisation auxquels appartiennent les experts.*

Point 6.1 de l'ordre du jour : Limites maximales de résidus pour l'ivermectine (ovins, porcins et caprins – graisse, reins, foie et muscles) à l'étape 4

Documents: CL 2020/17-RVDF et CX/RVDF 21/25/6

Contexte

Lors de la 24^{ème} session, le CCRVDF a demandé au JECFA de proposer des LMR pour les porcs, les moutons et les chèvres dans les muscles, le foie, les reins et la graisse.

Les avant-projets de LMR pour l'ivermectine sont disponibles pour commentaires à l'étape 3 et seront examinés par le CCRVDF25 (2021) à l'étape 4.

Identification de la substance

L'ivermectine (n° CAS 70288-86-7) – est largement utilisée comme endectocide antiparasitaire à large spectre (endo et ecto) contre les parasites nématodes et arthropodes chez les animaux destinés à l'alimentation.

En médecine vétérinaire, l'ivermectine est utilisée chez les bovins, les moutons, les chèvres, les porcs, les chevaux, les bisons et les rennes. En médecine humaine, l'ivermectine est utilisée pour traiter l'onchocercose, la filariose lymphatique, la strongiloïdose et la gale.

Résumé des évaluations du JECFA

Le JECFA, lors de sa 81^{ème} réunion (2015), a établi une **DJA (Dose Journalière Admissible) de 0 à 10 µg/kg** de poids corporel sur la base d'une dose sans effet nocif observé (NOAEL) de 0,5 mg/kg de poids corporel par jour pour les effets neurologiques (mydriase) et retard de la prise de poids dans une étude de 14 semaines chez le chien, avec application d'un facteur d'incertitude de 50 (5 pour les différences inter-espèces basées sur des études pharmacocinétiques chez le chien et l'homme et 10 pour les différences intra-espèces).

Une **ARfD (Dose de Référence Aiguë) de 0,2 mg/kg pc/jour**, basée sur une NOAEL de 1,5 mg/kg de poids corporel, la dose aiguë la plus élevée testée dans une étude d'innocuité, de tolérance et de pharmacocinétique chez des sujets humains en bonne santé (n = 12), avec application d'un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intra-espèce, a également été établie.

La DJA précédente (1993) de 0–1 µg/kg de poids corporel a été supprimée.

Des LMR pour l'ivermectine ont été recommandées pour **les ovins, les porcins et les caprins** de

- ❖ 20 µg/kg pour les graisses,
- ❖ 15 µg/kg pour les reins,
- ❖ 15 µg/kg pour le foie et
- ❖ 10 µg/kg pour le muscle.

Selon le rapport de la 88^{ème} réunion du JECFA, les LMR existantes pour **les ovins ont été confirmées pour les graisses de 20 µg /kg et pour le foie de 15 µg /kg.**

Le JECFA a également recommandé de maintenir les LMR existantes **pour les graisses de porc (20 µg /kg)** ainsi que pour **le foie de porc (15 µg /kg)** et d'étendre les LMR pour **le muscle des ovins au muscle de porc (10 µg /kg)** et **de rein d'ovin au rein de porc (15 µg/kg)**, compte tenu des données limitées sur les résidus chez les porcs et de la similitude de la distribution tissulaire globale et déplétion des résidus chez les deux espèces.

Aucune donnée de déplétion des résidus sur l'ivermectine n'était disponible pour calculer les LMR pour les caprins.

Sur la base de la similitude de la distribution et de déplétion des résidus dans différentes espèces animales, le JECFA a recommandé l'extrapolation des LMR pour les **tissus des ovins et de porc aux tissus des caprins** (10 µg /kg pour le muscle, 15 µg /kg pour le foie, 15 µg /kg pour les reins et 20 µg/kg pour les graisses).

Estimation de l'exposition

L'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) pour la population générale a été estimée à **0,41 µg /kg pc par jour** (4 % de la DJA) ; sur la base des résidus estimés chez les bovins, les ovins et les porcins (muscles, foie, reins et graisse).

Le GECDE pour les enfants a été estimé à 0,59 µg/kg pc par jour (5,9 % de la DJA).

L'estimation globale de l'exposition alimentaire aiguë (GEADE) pour la population générale a été estimée à 87 µg /kg pc par jour (43 % de l'ARfD), sur la base de la consommation de muscles de bovins.

Si elle est basée sur la consommation de muscle des ovins, la valeur devient 1,1 µg/kg de poids corporel (0,6 % de l'ARfD).

Pour les enfants, la GEADE a été estimée à 82 µg/kg pc par jour (41 % de l'ARfD), si elle était basée sur la consommation de muscle de bovins. La valeur atteinte était de 1,1 µg/kg pc par jour (0,5 % de l'ARfD), lorsqu'elle était basée sur la consommation de muscle des ovins.

Évaluations antérieures du JECFA, autres LMR et situation dans d'autres juridictions

Lors de sa 78^{ème} réunion, le JECFA a recommandé un projet de LMR pour l'ivermectine de **4 µg/kg** pour les muscles des bovins sur la base de la valeur **de deux fois la LOQ (Limite de quantification) de la méthode analytique** (LC-MS/MS).

Le CCRVDF22 a noté que cette LMR est $\geq 2,5$ fois inférieure aux LMR similaires dans d'autres pays pour les muscles de bovins et ne reflète pas les bonnes pratiques vétérinaires (BPV) actuelles.

Lors de la 81^{ème} réunion du JECFA, le Comité a recommandé des LMR pour l'ivermectine pour **les tissus de bovins** :

- ❖ 400 µg/kg pour les graisses,
- ❖ 100 µg/kg pour les reins,
- ❖ 800 µg/kg pour le foie, et
- ❖ 30 g/kg pour le muscle.

Les LMR pour les tissus de bovins sont basées sur la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral de 95 % sur le 95^{ème} centile des concentrations de résidus provenant des études de déplétion.

LMR dans d'autres juridictions

UE (ppm): Toutes les espèces de mammifères productrices d'aliments → 0,10 (graisse), 0,03 (rein), 0,10 (foie), 0,03 (muscle).

Canada (ppm) : ovins → 0,12 (graisse), 0,18 (rein), 0,03 (foie), 0,01 (muscle); Porcs → 0,10 (graisse), 0,15 (rein), 0,015 (foie), 0,01 (muscle).

Etats Unis: Porcins → 0,02 (foie, muscle) ; Ovin → 0,03 (foie).

Position des autres juridictions

Il y aura probablement un soutien pour déplacer les LMR proposées au moins à l'étape 5, mais pas à l'étape 5/8.

L'UE a noté que les avant-projets de LMR pour l'ivermectine comportent une marge de sécurité substantielle par rapport à la DJA et à la ARfD. Pour cette raison, ils sont considérablement inférieurs à ceux établis dans l'UE et, bien

qu'ils ne représentent pas un problème de sécurité pour les consommateurs, ils peuvent poser une difficulté par rapport aux bonnes pratiques établies dans l'utilisation des médicaments vétérinaires (GPVD).

Les pistes de progrès recommandées

Compte tenu de l'importance de la marge de sécurité obtenue avec les LMR recommandées et de l'opposition limitée exprimée dans d'autres discussions, le Comité pourrait envisager de recommander l'adoption lors de la prochaine Commission du Codex Alimentarius à l'étape 5 (entraînant un autre cycle de commentaires et d'examen par le Comité) ou Étape 5/8 (adoption finale).

En discutant de l'approche suivie pour arriver à la dérivation de ces LMR, le groupe de travail d'experts (EWG) a discuté la nécessité d'assurer la cohérence de cette approche avec celle suivie pour l'établissement d'autres LMR (déjà adoptées) liées à cette substance dans d'autres tissus et en particulier chez les bovins. Cela peut être examiné davantage par le JECFA / CCRVDF, après l'approbation des LMR proposées lors de la présente la session du CCRVDF.

