



ANALYSE DES POINTS DE L'ORDRE DU JOUR 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

Limites maximales de résidus du diflubenzuron (saumon - muscle et peau en proportions naturelles) 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), notamment dans les régions du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord.

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. 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 le diflubenzuron (saumon - muscle et peau en proportions naturelles) à l'étape 4

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

L'avant-projet de LMR pour le diflubenzuron dans le saumon (10 µg/kg) est disponible pour commentaires à l'étape 3 et sera discuté par le CCRVDF25 (2021) à l'étape 4.

Contexte

Nom: Diflubenzuron; 1-(4-chlorophényl)-3-(2,6-difluorobenzoyl) urée

Numero CAS: 35367-38-5

Médicament vétérinaire - insecticide : Le diflubenzuron est **destiné à être utilisé chez le saumon de l'Atlantique** pour le traitement des infestations de **pou du poisson** (*Lepeophtheirus salmonis*), avec une dose orale prévue (aliment pour animal) de 3 à 6 mg de diflubenzuron/kg pc/jour pendant 14 jours consécutifs. Le diflubenzuron inhibe spécifiquement la formation de chitine (exosquelette du pou du poisson). Des LMR pour le diflubenzuron résultant de son utilisation en tant que pesticide, ont été fixées pour un large éventail de produits, notamment les céréales (par exemple le riz, le blé et l'orge), les fruits (par exemple les fruits à pépins, les agrumes et les fruits à noyau), les produits d'origine animale (par exemple les viandes, les œufs, les laits et les abats), noix, légumes (par exemple champignons et poivrons) et certains fourrages. Les LMR vont de 0,01 mg/kg dans le riz à 20 mg/kg dans le piment séché et le thé.

Discussions précédentes du CCRVDF

Lors de la 22^{ème} session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF), des préoccupations ont été soulevées concernant le métabolisme du diflubenzuron et la formation possible du **métabolite génotoxique, la 4-chloroaniline (p-chloroaniline ou PCA)**.

Suite aux discussions, le Comité a noté qu'une **DJA de 0-0,02 mg/kg de pc avait été précédemment établie par la JMPR pour le diflubenzuron** et a demandé au JECFA de recommander des LMR pour le diflubenzuron dans le muscle et la peau de saumon en proportions naturelles.

Résumé des discussions du JECFA

2015 – 81^{ème} réunion du JECFA : En l'absence d'informations adéquates sur l'exposition au 4-chloroaniline (PCA), un métabolite et/ou produit de dégradation génotoxique et cancérigène du diflubenzuron, et sur la possibilité de métaboliser le diflubenzuron en PCA chez l'homme, le comité n'a pas été en mesure d'établir une DJA pour le diflubenzuron parce qu'il n'était pas possible de s'assurer qu'il y aurait une marge de sécurité suffisante pour son utilisation comme médicament vétérinaire.

2019 – 88^{ème} réunion du JECFA: Le diflubenzuron a de nouveau été pris en compte, y compris les données toxicologiques disponibles sur les métabolites/produits de dégradation, en particulier le PCA. Le JECFA a conclu que le 4-chloroaniline (PCA) est clastogène in vitro et in vivo, et mutagène in vitro ; cependant, **il n'est pas mutagène in vivo**. Il a été considéré que la génotoxicité du 4-chloroaniline était due à un mécanisme secondaire à la production d'oxygène réactif plutôt qu'à une réaction directe du 4-chloroaniline avec l'ADN, et que **l'effet présenterait un seuil**. Le JECFA a également conclu que la cancérogénicité du 4-chloroaniline présenterait un seuil.

Basé sur la NOAEL de 2 mg/kg pc /jour pour l'augmentation des taux de méthémoglobine et de sulfhémoglobine dans une étude de toxicité et de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, et pour l'augmentation des taux de méthémoglobine et de sulfhémoglobine, de la numération plaquettaire et de la pigmentation hépatique dans une étude de toxicité d'un an chez le chien, le **JECFA a établi une DJA de 0 – 0,02 mg/kg pc/jour pour le diflubenzuron (UF 100 fois)**.



La DJA du JECFA de **0 à 0,02 mg/kg pc/jour pour le diflubenzuron** est la même valeur que celle précédemment établie par l'US EPA. Le PCA a été évalué en comparant l'exposition estimée avec la valeur de Cramer Classe III TTC (seuil de préoccupation toxicologique) de 1,5 µg/kg pc /jour. Sur la base de la dose LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) associée aux tumeurs spléniques d'une étude chronique chez le rat, la valeur TTC de classe III est 8600 fois inférieure. L'estimation de l'exposition alimentaire au PCA résultant de l'utilisation du diflubenzuron chez le saumon n'est que de 1 % de la valeur TTC de classe III de 1,5 µg/kg pc/jour.

Estimation de l'exposition : L'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) pour la population générale est de **0,84 µg/kg pc /jour (4 % de la DJA)**.

L'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) pour les enfants est de **2,85 µg/kg pc/jour (14 % de la DJA)**.

Bien qu'une LMR pour le diflubenzuron de **590 µg/kg dans le saumon** soit possible sur la base de la DJA, le JECFA a conclu que cela pourrait entraîner des résidus de PCA inacceptables et a donc **recommandé une LMR pour le diflubenzuron de 10 µg/kg**, sur la base de considérations de LOQ (Limite de Quantification) analytiques (1-10 µg/kg) (méthodes examinées LC-MS/MS et UHPLC-HRMS) et les données de surveillance disponibles qui ont démontré que la majorité des résultats pour le diflubenzuron chez le saumon sont <2 µg/kg (dans 641 échantillons analysés entre 2010-2017, 98,6 % n'avaient pas de résidus détectables).

Les pistes de progrès recommandées

Compte tenu de l'approche conservatrice suivie pour aboutir à la LMR proposée, il y aura probablement un soutien pour faire avancer cette LMR au moins à l'étape 5.

Situation dans d'autres juridictions et considérations

Union européenne: L'UE soutient l'avant-projet de LMR pour le diflubenzuron dans le saumon étant donné qu'il ne présente aucun problème de sécurité pour les consommateurs. Cet avant-projet de LMR est le même que la LMR de l'UE.

Auparavant, la LMR de l'UE pour le diflubenzuron dans le saumon était fixée à 1000 µg/kg, mais l'avis à propos de la sécurité du diflubenzuron a été réévaluée par le Comité des médicaments à usage vétérinaire (**CVMP**) en 2018 à la suite d'une demande de la Commission européenne (CE) demandant à l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'examiner le potentiel génotoxique du 4-chloroaniline. La LMR de 10 µg/kg mise à jour par la CE a été publiée en 2019.

États-Unis / US EPA : Dans le cadre de sa décision de réenregistrement du diflubenzuron, l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a également envisagé une exposition possible au **4-chlorophénylurée (CPU)**, un produit chimique structurellement apparenté au N,N-diméthyl-CPU, un composé produisant des tumeurs des reins et du foie chez les rats mâles. L'EPA a supposé que le PCA et le CPU étaient des cancérogènes probables pour l'homme. Les estimations du risque de cancer applicables étaient de l'ordre de **1 à 3 x 10⁻⁶**, ce que l'EPA a considéré comme négligeable. Ni le CVMP ni le JECFA n'ont pris en compte la CPU.

Il existe quelques différences entre les évaluations menées par l'EFSA et par le JECFA. À savoir, le JECFA, lors de la 88^{ème} réunion, a considéré que le PCA n'était pas mutagène in vivo, alors que l'EFSA a conclu que le poids de la preuve suggère que le 4-chloroaniline est un agent génotoxique in vivo. Dans sa réévaluation de 2018, le CVMP a utilisé les BMDL (*Benchmark Dose*) de l'évaluation de l'EFSA pour estimer les doses associées à un **risque de cancer négligeable pour le PCA (1 x 10⁶)** et a utilisé la valeur TTC pour les produits chimiques avec des alertes structurelles de génotoxicité (0,15 µg/personne/jour ou 0,0025 µg/kg pc/jour). La LMR pour le diflubenzuron dans le saumon de **10 µg/kg recommandée par le CVMP a été fixée en s'assurant que le 4-chloroaniline dans les tissus comestibles du saumon est associée à un risque de cancer inférieur à 1 sur 10⁶**.

Considérations supplémentaires

Le diflubenzuron est homologué comme pesticide depuis les années 1970, avec de nombreuses LMR dans les cultures vivrières (majorité <3 mg/kg).

Il pourrait être utile que le Codex (à la demande du CCRVDF) recommande qu'un examen couvre les LMR des cultures, en tenant compte de la récente décision de fixer la LMR pour le diflubenzuron dans le saumon **sur la base des LOQ analytiques et des données de surveillance disponibles.**

Le saumon n'est pas une espèce de poisson élevée dans la région. D'autres espèces telles que le tilapia sont plus communément trouvées dans les fermes piscicoles. Il peut être utile d'étudier l'applicabilité ou la nécessité d'adapter les LMR établies aux espèces de poissons élevées dans la région.

À l'instar de ce qui a été noté pour le miel, il existe peu de données disponibles documentant le niveau d'occurrence des résidus dans les poissons d'élevage dans la région MENA. L'investissement dans le développement de telles données de surveillance serait justifié.

