

GLOBAL FOOD REGULATORY SCIENCE SOCIETY

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 7 DE L'ORDRE DU JOUR:

Document de travail sur l'extrapolation des limites maximales de résidus à une ou plusieurs espèces (y compris un projet pilote d'extrapolation sur les LMR identifiées dans la partie D de la liste prioritaire – REP18/RVDF, App. VI).

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 7 de l'ordre du jour: Document de travail sur l'extrapolation des limites maximales de résidus à une ou plusieurs espèces (y compris un projet pilote d'extrapolation sur les LMR identifiées dans la partie D de la liste prioritaire – REP18/RVDF, App. VI)

Documents: CX/RVDF 21/25/8 et CX/RVDF 21/25/8-Add.1

Contexte

Le CCRVDF22 (2015) a demandé au JECFA d'évaluer s'il était possible d'établir des LMR pour les poissons, les crustacés ou les mollusques en général, ou pour plusieurs groupes similaires, sur la base des données d'une ou plusieurs espèces de poissons. En réponse à cette demande, lors de la 81^{ème} session, le JECFA (2015) a demandé des informations supplémentaires concernant les groupements appropriés d'espèces de poissons afin d'identifier les espèces représentatives à partir desquelles les LMR pourraient ensuite être extrapolées à d'autres espèces similaires. Selon la politique actuelle du CCRVDF, les LMR ne peuvent être recommandées que lorsque le Comité mixte FAO/WHO d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA) juge qu'elles sont scientifiquement justifiables et que les incertitudes ont été clairement définies.

Le CCRVDF23 (2016) est convenu d'établir un groupe de travail électronique (GTE) pour préparer un document de discussion sur la faisabilité de l'établissement des LMR pour les médicaments vétérinaires examinés par le JECFA/CCRVDF chez des groupes d'espèces de poissons. Le GTE a étudié la possibilité d'utiliser de nombreux facteurs pour regrouper les espèces de poissons, notamment la température, la salinité, la phylogénie, la physiologie commune et le comportement commun.

Le CCRVDF24 (2018) a discuté l'approche par étapes proposée pour l'extrapolation des LMR chez les poissons. Le Comité est convenu d'établir un nouveau GTE pour préparer un document de discussion explorant des moyens pragmatiques permettant au CCRVDF d'extrapoler les LMR à un plus grand nombre d'espèces dans son rôle de gestionnaire des risques. Ce GTE examinerait l'extrapolation pour les poissons ainsi que plus largement. Le Comité a également identifié 10 médicaments vétérinaires pour les espèces de ruminants et 3 médicaments vétérinaires pour les espèces de poissons qui seront examinés par le GTE pour une extrapolation ultérieure (voir Tableau 1).

Table 1

LMR d'amoxicilline pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de benzylpénicilline pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de tétracyclines pour les ruminants dans les muscles, le foie, les reins et le lait

LMR de cyhalothrine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de cyperméthrine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de deltaméthrine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de moxidectine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie et les reins

LMR de spectinomycine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie, les reins et le lait

LMR de lévamisole pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie et les reins

LMR de tilmicosine pour les ruminants dans les muscles, la graisse, le foie et les reins

LMR de deltaméthrine pour les poissons osseux dans le muscle

LMR de fluméquine pour les poissons osseux dans le muscle



Le GTE a proposé des critères d'extrapolation des LMR du Codex déjà établies pour une espèce à d'autres espèces et a recommandé l'extrapolation de 12 parmi les 13 médicaments vétérinaires identifiés par le CCRVDF24 (2018). Le téflubenzuron pour les poissons n'a pas été pris en compte par le GTE en raison de problèmes potentiels de métabolisme.

La 41^{ème} session de la Commission du Codex Alimentarius (CAC41, 2018) a approuvé l'amendement de [la section 3.4, paragraphe 30 relatif aux principes d'analyse des risques*](#) appliqués par le CCRVDF tel que proposé par le CCRVDF24. Notamment, pour donner plus d'autonomie aux gestionnaires de risques de proposer l'extrapolation des LMR à une ou plusieurs espèces, contrairement à la politique actuelle.

En outre, la CAC41 a également noté les clarifications apportées par le secrétariat du JECFA sur le fait que la modification proposée n'aurait pas d'incidence sur la finalité des travaux ni sur l'évaluation de la sécurité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, mais qu'elle permettrait de mieux définir le cadre dans lequel le comité sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) pourrait mener les travaux proposés, à savoir les extrapolations de LMR, au titre de gestion des risques, et celles apportées par le secrétariat du Codex, selon lesquelles tant que la modification proposée n'aurait pas été effectuée, les LMR concernant des espèces secondaires dont l'élaboration avait déjà été demandée par des pays en développement ne seraient pas disponibles.

Par la suite, un document de travail a été élaboré par un GTE (présidé par l'Union européenne et coprésidé par le Costa Rica) dans le but de répondre aux termes de référence suivants :

- ❖ Explorer des pistes pragmatiques sur la façon dont le CCRVDF, dans son rôle de gestionnaire des risques, pourrait extrapoler les LMR à une ou plusieurs espèces ;
- ❖ Préparer et comparer ces approches avec l'Option C révisée pour les espèces aquatiques ;
- ❖ Mener une étude pilote sur l'extrapolation des LMR identifiées dans la partie D de la liste prioritaire.

Le document de travail a fait l'objet de 2 séries de commentaires par GTE avant qu'il soit finalisé et soumis au Secrétariat du Codex pour examen par des membres du Codex et des observateurs (CX/RVDF 20/25/8).

Résumé

L'approche d'extrapolation proposée dans CX/RVDF 20/25/8 repose sur la certitude que le métabolisme de l'espèce concernée (extrapolation) sera similaire à celui de l'espèce de référence, c'est-à-dire que les principales voies métaboliques sont comparables et que les principaux métabolites sont produits dans des proportions comparables. En règle générale, cela peut être considéré comme le cas lorsque l'espèce de référence et l'espèce concernée sont des espèces apparentées (espèces appartenant à la même catégorie d'espèces productrices d'aliments de ruminants (bovins, ovins, caprins, buffles, cerfs, girafes et camélidés) et les mammifères non ruminants (porcs, chevaux et lapins), les oiseaux ou les poissons osseux). Il peut y avoir moins de confiance lorsqu'on envisage d'éventuelles extrapolations entre espèces non apparentées et dans les cas où un métabolite est inclus dans le résidu marqueur. Par conséquent, de tels cas ne sont pas pris en considération dans le document du GTE mais pourraient être inclus dans l'avenir après accord sur les principes à appliquer dans les cas les plus simples.

L'extrapolation des LMR doit avoir lieu lorsqu'on peut supposer que le ratio marqueur/résidus totaux (M:T) utilisé dans le calcul de l'ingestion entrepris pour l'espèce de référence peut également être appliqué en toute sécurité aux espèces concernées.

La proposition vise à fournir une approche pragmatique fondée sur des principes généraux qui peuvent être appliqués pour établir les LMR chez les espèces apparentées à celles pour lesquelles des LMR existent déjà et qui ont été établies sur la base des recommandations du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA). La proposition vise spécifiquement les situations où aucune donnée spécifique à une espèce n'est disponible pour l'espèce concernée.

Le principal commentaire d'un certain nombre de membres du GTE concernait l'incertitude qui existe en ce qui concerne la similitude du métabolisme entre l'espèce de référence et l'espèce d'extrapolation, même lorsqu'elles sont apparentées, et a suggéré le besoin de preuves pour étayer la similitude du métabolisme sur un cas, cas par cas. Tout en reconnaissant que la disponibilité de telles preuves fournirait certainement une assurance supplémentaire, les présidents des GTE ont noté que les données pertinentes ne sont pas systématiquement disponibles. Ils ont en outre rappelé que l'idée derrière l'extrapolation au CCRVDF est précisément de traiter les situations où des données spécifiques aux espèces ne sont pas disponibles et de fournir une approche pragmatique de gestion des risques basée sur des principes généraux.

Approche proposée

Critères d'extrapolation

1. L'espèce de référence et l'espèce concernée sont apparentées.
2. Le résidu marqueur dans l'espèce de référence est uniquement le composé parent ou lorsque le statut LMR dans l'espèce de référence est "inutile" et il est prévu que le principe actif soit utilisé dans les mêmes conditions (c'est-à-dire par les mêmes voies d'administration et à des doses similaires) dans les deux espèces.
3. Le ratio M:T établie pour l'espèce de référence peut être appliquée à l'espèce concernée.
 - a. Lorsque des LMR identiques ont été établies chez au moins deux espèces apparentées sur la base des recommandations du JECFA, ces LMR peuvent être extrapolées à d'autres espèces apparentées (par exemple, extrapoler des bovins et des ovins à tous les ruminants).
 - b. Lorsque des valeurs M:T identiques ont été utilisées dans les calculs du JECFA pour deux espèces apparentées mais que les LMR recommandées (par le JECFA) diffèrent, l'ensemble de LMR le plus basses (c'est-à-dire les LMR de l'espèce associée à la plus faible estimation de l'exposition des consommateurs) peut être extrapolé à d'autres espèces apparentées (par exemple, lorsque différentes valeurs de LMR ont été établies pour les bovins et les ovins et l'on envisage de les extrapoler aux caprins, c'est l'ensemble de LMR les plus faible qui devait être utilisé pour l'extrapolation).
 - c. Lorsque le rapport M:T établi par le JECFA est de 1 dans tous les tissus (substance non métabolisée) chez une seule espèce de référence, les mêmes LMR peuvent être extrapolées aux espèces apparentées.

Dans l'éventualité où lorsque le CCRVDF est convenu d'extrapoler des LMR, il doit être indiqué clairement que ces LMR ont été établies par extrapolation et non pas sur la base d'une évaluation du JECFA spécifique à une substance /espèce. Un symbole adéquat devrait être mentionné à côté des valeurs pertinentes dans la base de données des LMR du Codex.

Extrapolations des LMR proposées

Des espèces de référence

aux espèces concernées

Ruminants (bovins, ovins, caprins)	Tissus de tous les ruminants si le résidu marqueur est le parent uniquement et si l'une des conditions suivantes s'applique : <ol style="list-style-type: none"> (i) Des LMR identiques existent déjà chez 2 espèces de ruminants (ii) Des ratios M:Ts identiques existent chez deux espèces de ruminants (iii) Des LMR ont été établies pour une seule espèce de ruminant mais le ratio M:T = 1 dans tous les tissus.
------------------------------------	---



Exemples d'études pilotes d'extrapolation

Benzylpénicilline - extrapolation proposée aux ruminants

1. Des LMR existent pour les bovins (muscle, foie, rein, lait), les ovins (muscle, foie, rein), les porcins (muscle, foie, rein) ; les LMR sont identiques.
2. Les LMR ont été établies sur la base d'une évaluation exhaustive menée par le JECFA.
3. Le résidu marqueur est le composé initial.
4. Le rapport du JECFA utilise un rapport M:T de 1 pour tous les tissus (métabolisme limité ou nul).
5. Les LMR peuvent être extrapolées à tous les ruminants si les critères sont remplis.
6. Les LMR proposées pour tous les ruminants seraient les mêmes que celles déjà établies pour les bovins, les ovins et les porcins.

Teflubenzuron - extrapolation proposée à tous les poissons osseux

1. Des LMR ont été établies pour le saumon.
2. Les LMR ont été établies sur la base d'une évaluation exhaustive menée par le JECFA.
3. Le résidu marqueur est le composé initial.
4. Le rapport du JECFA utilise un ratio M:T de 0,8 pour le muscle et le filet.
5. Les LMR ne peuvent pas être extrapolées à tous les poissons osseux parce que le M:T n'est pas 1 (c'est-à-dire qu'il y a un métabolisme) et que les LMR ne sont pas basées sur la LOQ.

Le critère n'a pas été respecté car les LMR n'ont été établies que pour une seule espèce et le rapport M:T n'est pas de 1 dans la référence et n'est pas basé sur la LOQ.

Recommandations

Les délégués du CCRVDF25 soutiendront probablement la poursuite des travaux associés à l'extrapolation des LMR en fonction des critères identifiés et l'approbation de l'approche proposée.

*Proposition de modification du manuel de procédure (SECTION 3.4 - ÉVALUATION DES OPTIONS DE GESTION DES RISQUES)

30. Le CCRVDF peut :

- ❖ Recommander les LMR sur la base de l'évaluation du JECFA ;
- ❖ Recommander l'extrapolation des LMR à une ou plusieurs autres espèces, lorsque le JECFA a déterminé que cela est scientifiquement justifiable et que les incertitudes ont été clairement définies ;
- ❖ Modifier les LMR en tenant compte d'autres facteurs légitimes pertinents pour la protection de la santé des consommateurs et pour la promotion de pratiques équitables dans le commerce alimentaire ;
- ❖ Demander au JECFA de réexaminer l'évaluation pour le médicament vétérinaire en question ;
- ❖ Refuser d'avancer les LMR en raison de préoccupations liées à la gestion des risques, conformément aux principes d'analyse des risques du Codex Alimentarius et aux recommandations fournies par le JECFA ;
- ❖ Élaborer des directives de gestion des risques, le cas échéant, pour les médicaments vétérinaires pour lesquels le JECFA n'a pas été en mesure d'établir une DJA et/ou de recommander une LMR, y compris ceux qui suscitent des préoccupations particulières en matière de santé humaine. À la suite de cet examen, le CCRVDF peut soumettre une gamme d'options de gestion des risques au JECFA afin d'obtenir des conseils sur les risques associés et les réductions de risques probables.