



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 6.2 DE L'ORDRE DU JOUR:

***Limites maximales de résidus pour le chlorhydrate de zilpatérol (graisse bovine, rein, foie, muscle)
(JECFA81 et JECFA85) maintenues 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 6.2 de l'ordre du jour : Limites maximales de résidus pour le chlorhydrate de zilpatérol (graisse bovine, rein, foie, muscle) (JECFA81 et JECFA85) maintenues à l'étape 4

Documents : REP18/RVDF-App. III et CX/RVDF 21/25/7 (*)

* LMR proposées pour le chlorhydrate de zilpatérol (graisse bovine, reins, foie, muscle) (JECFA81 et JECFA85) - Le CCRVDF24 est convenu de maintenir ces LMR à l'étape 4 pour un examen plus approfondi au CCRVDF25. Par conséquent, aucun autre commentaire n'est demandé sur cette LMR. Le document CX/RVDF 21/25/7 fournit des informations consolidées sur les résultats des évaluations du JECFA81 et du JECFA85 ainsi que des discussions lors du CCRVDF et de la CAC sur ce composé afin de faciliter les discussions lors du CCRVDF25.

Contexte

Le Chlorhydrate de zilpatérol a été évalué par le JECFA lors de ses 78^{ème} (2014) et 81^{ème} (2015) réunions à la demande des 21^{ème} et 22^{ème} sessions du CCRVDF, respectivement.

La 81^{ème} réunion du JECFA a établi une **ARfD de 0,04 µg/kg de poids corporel** et un avant-projet de LMR pour le chlorhydrate de zilpatérol dans les reins, le foie et les muscles **des bovins**. 3,3 µg/kg dans les reins, 3,5 µg/kg dans le foie et 0,5 µg/kg dans les muscles.

CCRVDF23 (2016) a accepté de conserver les avant-projets de LMR pour les tissus de bovins afin de permettre au sponsor de développer et de fournir des données supplémentaires sur la biodisponibilité des résidus encourus pour réévaluation par le JECFA. Les nouvelles données développées par le sponsor n'ont pas montré de différence dans la biodisponibilité des résidus de chlorhydrate de zilpatérol, mais ont été soumises dans leur intégralité, pour examen lors de la 85^{ème} réunion du JECFA (2017). Lors de sa 85^{ème} réunion, le JECFA a évalué les nouvelles données fournies et a **reconfirmé les LMR recommandées lors de sa 81^{ème} réunion**.

Le CCRVDF24 (2018) a convenu que le JECFA a mené une évaluation scientifique solide et qu'il **n'y avait aucun problème scientifique ou de santé publique** concernant les avant-projets de LMR pour le chlorhydrate de zilpatérol. Les Pays Membres ont largement soutenu l'avancement des avant-projets de LMR à la Commission du Codex Alimentarius (CAC) **pour l'adoption à l'étape 5** (provoquant une autre série de commentaires et d'examen par le Comité) ou à l'étape 5/8 (adoption finale). Cependant, certaines délégations se sont opposées à l'avancement des LMR sur la base de préoccupations extérieures au mandat du Comité et du Codex, notamment la législation nationale, le bien-être animal et l'opposition générale aux utilisations « non thérapeutiques » des médicaments vétérinaires. Comme il n'y avait pas de consensus sur l'avancement des avant-projets de LMR pour le chlorhydrate de zilpatérol, ils ont été maintenus à l'étape 4 et n'ont pas été transmis à la CAC pour considération.

Révision des évaluations de la sécurité

Le Chlorhydrate de zilpatérol (nom commercial Zilmax), n° CAS. 119520-06-8), est un agoniste des récepteurs β2-adrénérgiques utilisé pour **augmenter le taux de gain de poids corporel**, améliorer l'efficacité alimentaire et augmenter le rapport muscle carcasse **chez les bovins nourris en confinement** avant l'abattage. Le zilpatérol, par activation de la protéine kinase A, augmente la synthèse des protéines dans les fibres musculaires squelettiques, réduit la lipogenèse et augmente la lipolyse dans les tissus adipeux.

Lors de la 78^{ème} réunion, et à la demande de la 21^{ème} session du CCRVDF, le JECFA a évalué le chlorhydrate de zilpatérol et a établi **une DJA de 0 à 0,04 µg/kg de poids corporel** sur la base d'une LOAEL de 0,76 µg/kg de poids corporel pour une légère augmentation des tremblements chez l'homme dans une étude à dose unique et un facteur d'incertitude (UF) de 20.

La valeur de référence sanitaire (HBGV) a été établie sur la base d'une analyse **des études orales aiguës** disponibles (n=4) réalisées chez des volontaires humains adultes (total de 16 volontaires sains et 23 volontaires asthmatiques) où divers effets (tension artérielle, fréquence paramètres chimiques, tremblements et bronchodilatation) ont été



mesurés. Les effets observés ont été décrits comme légers et transitoires et typiquement liés à l'activité agoniste β 2-adrénergique de chlorhydrate de zilpatérol.

Considérant toutes les données humaines, la LOAEL pour le chlorhydrate de zilpatérol était de **0,05 mg/personne** (égale à 0,76 $\mu\text{g}/\text{kg pc}$). Une NOAEL globale n'a pas pu être identifiée pour cet effet alors que la NOAEL pour les effets cardiovasculaires et de bronchodilatation variait de 0,05 à 0,25 mg/personne.

Lors de la 81^{ème} réunion du JECFA, **la même valeur DJA de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel a été fixée comme ARfD** sur la base de l'étude existante.

Le JECFA a procédé une évaluation affinée en utilisant un intervalle de confiance unilatéral à 95 % sur le 95^{ème} percentile des concentrations de résidus dérivées 77 heures après la dose : 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans les reins, 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans le foie et 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans les muscles.

Aucun résidu mesurable n'a été détecté dans les graisses. Ces valeurs conduiraient à une exposition alimentaire aiguë (GEADE) de **1,9 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour la population générale (80 % de la ARfD) et de 0,57 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les enfants (94 % de la ARfD).**

Il est à noter que le moment auquel les LMR sont calculées (77 heures) est cohérent avec les délais d'attente actuellement approuvés (GVP). Auparavant, le JECFA avait envisagé un temps d'attente de 72 heures après l'administration, mais les 95 % de résidus résultants faisaient que les enfants dépassaient la DJA (117 %).

La méthode analytique examinée par le JECFA lors de sa 81^{ème} réunion était **la méthode LC-MS/MS validée**. Pour tous les tissus de bovins, la LOQ était de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ avec des LOD calculées de 0,048, 0,067 et 0,045 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour le foie, les muscles et les reins, respectivement.

Situation dans d'autres juridictions

Bien que le processus utilisé par le JECFA pour établir des Valeurs de référence sanitaire (HBGVs) et recommander des LMR pour les bovins soit conforme au processus habituel (BPV), le débat va probablement se poursuivre au sein du CCRVDF pour parvenir éventuellement à un consensus.

La Commission Européenne (CE) a demandé à l'EFSA de réexaminer la décision prise lors de la 81^{ème} réunion du JECFA afin d'établir une DJA/ARfD et de recommander des LMR pour le chlorhydrate de zilpatérol chez les bovins.

L'EFSA (2016) a noté que la DJA/ARfD de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$ proposée par le JECFA **est suffisamment protectrice pour l'établissement de LMR et de niveaux d'exposition sûrs pour les humains**. Alors qu'initialement, en référence à l'évaluation des risques du JECFA sur le chlorhydrate de zilpatérol et sa qualification de "compréhensible", cela a été modifié dans l'avis publié de l'EFSA comme "scientifiquement robuste". L'EFSA a noté que seul un délai d'attente de plus de trois jours permettait d'obtenir des niveaux de résidus pour lesquels l'exposition alimentaire aiguë correspondante était inférieure à la dose de référence aiguë (ARfD) du JECFA. Comme les délais d'attente pour les formulations de zilpatérol actuelles approuvées est indiquée comme étant de 2 à 4 jours, l'EFSA a déclaré que les délais d'attente <3 jours pourraient être insuffisants pour protéger les consommateurs.

La directive 96/22/CE interdit l'utilisation des β -agonistes chez les animaux producteurs d'aliments, sauf à des fins thérapeutiques, sous surveillance vétérinaire directe, chez les vaches et les chevaux. De même, la viande et les produits carnés obtenus à partir d'animaux traités avec des β -agonistes dans le but de stimuler la croissance sont interdits dans l'Union européenne. Cette interdiction s'applique aussi bien aux produits nationaux qu'aux viandes importées de pays tiers. On peut donc s'attendre à ce que tous les États membres de l'Union européenne n'acceptent pas d'avancer les LMR proposées au-delà de l'étape 4. Divers autres pays où l'utilisation du zilpatérol n'est pas approuvée exprimeront probablement leur objection à l'avancement des LMR proposées.

Depuis octobre 2017, l'utilisation du chlorhydrate de zilpatérol n'est approuvée aux États-Unis, au Canada, en Afrique du Sud, au Corée du Sud, à l'Ukraine et le Brésil. Alors que, depuis 2013, son utilisation n'est pas approuvée en Chine, à Taïwan, en Russie et dans de nombreux pays de l'Union européenne.

Discussion du scénario possible de l'EWG au CCRVDF25

S'il y avait une opposition pour faire avancer davantage les LMR proposées dans les étapes procédurales du Codex, cette opposition et ces préoccupations ne seraient pas associées à des raisons sanitaires, ni à des raisons faisant partie du mandat du Codex (protéger la santé des consommateurs et permettre des pratiques équitables dans le commerce alimentaire).

Au-delà des considérations scientifiques et des détails d'évaluation scientifique de cette substance, l'EWG a discuté de l'orientation générale que les comités du Codex et la Commission adopteraient dans les situations où il existe une probabilité de discordance des positions, liée à des différences dans les politiques nationales qui dépassent le mandat du Codex.

Les situations précédentes, où l'opposition à une norme conduisait à l'obstruction de l'adoption de la norme en raison de l'absence de consensus, étaient principalement motivées par des considérations commerciales et par l'hypothèse que l'adoption d'une norme par le Codex offrirait des munitions à un éventuel différend commercial. Des expériences plus récentes, y compris après l'adoption de la norme relative aux LMR de la ractopamine, n'ont pas donné lieu à de tels litiges. En outre, si les politiques nationales sont bien étayées habituellement par le même niveau de norme de protection tout le temps, cela soutiendrait le droit du pays à maintenir ce niveau de protection, même s'il n'est pas conforme aux décisions du Codex.

Les normes adoptées par le Codex pour les substances qui ont été entièrement évaluées, ayant été jugées sûres et remplissent les conditions d'adoption du Codex, offriraient une orientation aux pays, où la seule source de décisions réglementaires provient des procédures du Codex et ne priverait pas ses juridictions (producteurs, régulateurs) l'accès à ces produits sûrs utilisés en conjonction avec la production alimentaire.