



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Vingt-quatrième session

QUESTIONS D'INTÉRÊT ÉMANANT DE LA FAO/OMS ET DE LA QUATRE-VINGT-CINQUIÈME RÉUNION DU

COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS DES ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA)

Informations émanant du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA)

1. Depuis la dernière session du CCRVDF, trois réunions (les 83^e, 84^e et 85^e réunions) du JECFA ont eu lieu. Celles-ci portaient sur les contaminants (83^e réunion du JECFA), les additifs alimentaires (84^e réunion du JECFA) et les résidus de médicaments vétérinaires (85^e réunion du JECFA). Les rapports de ces réunions sont disponibles sur les sites internet de la FAO et de l'OMS :

- FAO : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-publications/en/>
- OMS : www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/

2. La quatre-vingt-cinquième réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a eu lieu à Genève, Suisse, du 17 au 26 octobre 2017 dans le but d'évaluer les résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments. Le rapport complet de cette réunion a été publié dans la Série des rapports techniques de l'OMS (TRS 1008). La publication préalable d'un rapport entièrement vérifié a été transmise aux membres de la liste de diffusion du Codex le 07 décembre 2017. Les monographies de toxicologie contenant des résumés des données examinées par la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA seront publiées dans la *Série Additifs alimentaires de l'OMS, numéro 76*¹ ; les monographies contenant des résumés des données qui ont été considérées par la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA seront publiées dans les *Monographies FAO JECFA numéro 2*².

3. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a émis des recommandations sur les limites maximales de résidus (LMR) pour les médicaments vétérinaires suivants : amoxicilline (filet et muscle de poissons à nageoire), ampicilline (filet et muscle de poissons à nageoire), fluméthrine (miel), lufénurone (filet de saumon et de truite), monepantel (gras, rognons, foie et muscle de bovins) (CX/RVDF 18/24/6).

4. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a, par ailleurs, mentionné les points suivants :

Éthion

5. Aucun résidu-marqueur pertinent n'a pu être déterminé et aucun ratio MR:TRR n'a pu être établi. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a considéré que les résidus préoccupants incluent le total des résidus d'éthion (la molécule initiale et tous ses métabolites) car le point final toxicologique sur lequel repose la DJA est fondé sur des effets développementaux dont le lien avec l'inhibition de l'acétylcholinestérase n'a pas pu être clairement établi et qui n'ont donc pas pu être associés à l'action connue du mono-oxon d'éthion. Ces métabolites n'ont pas été caractérisés chez les bovins. En raison de plusieurs lacunes dans les données disponibles, dont des informations indispensables à l'établissement de LMR, la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA n'a pas été en mesure de recommander de LMR pour l'éthion à l'heure actuelle.

6. Les données nécessaires à la réalisation de l'évaluation sont notamment les suivantes :

¹ <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

² <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-publications/en/>

- a) *Pharmacocinétique, métabolisme et déplétion des résidus chez les bovins* : Afin de déterminer un ou plusieurs résidus-marqueurs pertinents, une étude métabolique utilisant de l'éthion radiomarqué chez les bovins est nécessaire. Les données doivent être suffisantes pour déterminer le ratio de composé d'origine et de métabolites (c'est-à-dire de résidus-marqueurs potentiels) par rapport au total de résidus sur la période de déplétion des résidus dans les tissus comestibles (par exemple, le foie, les rognons, les muscles et la graisse) et pour identifier les métabolites produits. Cela fournirait également des informations sur la distribution relative des composés cibles (l'éthion initial et/ou des métabolites actifs) dans les différents tissus comestibles de bovins.

Les métabolites des bovins devraient être comparés aux métabolites retrouvés dans les espèces de laboratoire afin de s'assurer que tous les résidus préoccupants sur le plan toxicologique produits chez les bovins aient été couverts par les études toxicologiques disponibles.

- b) *Méthodologie analytique* : Une ou plusieurs méthodes d'analyses permettant de mesurer les résidus-marqueurs pertinents dans tous les tissus comestibles (par exemple, la graisse, les rognons, le foie et les muscles) devraient être mises au point et validées conformément aux directives établies (CXG 71 2009).

Fluméthrine

7. Les aliments peuvent contenir de la cire d'abeille issue de différentes sources ; de ce fait, et du fait que la fluméthrine s'accumule dans la cire, des mesures de gestion des risques liées à l'utilisation de cire d'abeille susceptible de présenter des résidus de ce médicament pourraient être appliquées. Par exemple, les apiculteurs réutilisent les mêmes rayons d'une saison sur l'autre afin de maximiser la production de miel. Il s'agit d'une pratique courante, car la fabrication de ces rayons est très consommatrice d'énergie pour les abeilles. Il serait donc prudent de recommander aux apiculteurs de limiter la réutilisation des rayons s'ils emploient dans leurs ruches des produits contenant de la fluméthrine. Une autre mesure pourrait être de déconseiller l'administration du même principe actif les années suivantes et d'alterner chaque année entre les différents produits à disposition. Cela permettrait également de réduire le risque que les parasites ciblés ne développent une résistance à la fluméthrine. Aucune donnée sur les résidus de fluméthrine n'ont été évaluées pour les autres produits dérivés de la ruche (la propolis, la gelée royale, etc.). La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA n'a donc pu émettre aucune proposition de gestion des risques pour ces denrées.

Halquinol

8. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a conclu à l'impossibilité d'établir une DJA faute d'informations indispensables à l'évaluation *in vivo* du potentiel mutagène et carcinogène de l'halquinol. Aucune LMR n'a pu être recommandée pour l'halquinol en l'absence de valeurs sanitaires de référence (VSR), d'une caractérisation complète des résidus dans les tissus (notamment le foie et les rognons) et des données nécessaires à l'établissement de ratios MR:TRR fiables dans le temps pour le calcul des résidus totaux dans les tissus.

9. Les données nécessaires à la réalisation de l'évaluation sont notamment les suivantes :

- Des informations permettant l'évaluation *in vivo* du potentiel mutagène et carcinogène de l'halquinol.
- La caractérisation de métabolites spécifiques de l'halquinol dans l'étude radiomarquée chez les porcs est incomplète, en particulier dans le cas des échantillons de foie et de rognons. Une caractérisation de résidus radiomarqués non extractibles dans les tissus, ainsi que des résidus extractibles (mais non définis) est nécessaire.
- En ce qui concerne la dérivation des ratios MR:TRR dans le temps, la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a estimé que l'approche régressive proposée, combinant des données issues d'études radiomarquées et non radiomarquées n'était pas adaptée. Cela est dû à différents facteurs, y compris :
 - une différence de plus de trois fois les doses utilisées entre les études (reconnaissant que bien que la pharmacocinétique de l'halquinol soit peut-être linéaire pour cet intervalle de doses chez d'autres espèces, cela n'a pas été démontré clairement chez les porcs) ;
 - la divergence des valeurs MR:TRR dérivées de l'étude radiomarquée uniquement, et l'approche régressive dérivée de la combinaison des données radiomarquées et non radiomarquées ; et
 - la faible radioactivité observée de manière générale dans les tissus porcins qui risque d'entraîner une incertitude inacceptable dans les valeurs de MR et de TRR.

10. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a entendu la proposition du promoteur, qui consiste à utiliser la limite inférieure (approche prudente) des ratios MR:TRR estimés. Toutefois, on prévoit que les résidus totaux seront des résidus préoccupants. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a estimé qu'il était inapproprié de prédire les résidus totaux sur la base d'estimations MR:TRR potentiellement erronées, particulièrement au vu de l'absence de caractérisation du profil métabolique total des tissus porcins mentionnés plus haut.

11. Un ratio MR:TRR correct sur une période adaptée pour les tissus comestibles du porc après l'administration d'halquinol devrait être déterminé.

12. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a noté que de nouvelles études seront peut-être nécessaires pour répondre à ces préoccupations.

Sisapronil

13. Le sisapronil a été évalué par le JECFA lors de sa quatre-vingt-unième réunion alors qu'il n'était pas possible d'établir une DJA en raison d'inquiétudes liées à des effets observés dans le cadre d'une étude de la toxicité orale d'une administration répétée sur 3 mois chez le chien. Aucune donnée n'a été soumise à la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA, mais le sponsor a demandé de plus amples clarifications sur les alternatives permettant de combler ces lacunes.

14. Il existe des différences notables entre le rat et le chien en ce qui concerne les effets toxicocinétiques et toxicologiques du sisapronil. Bien que la demi-vie du sisapronil n'ait été déterminée avec précision chez aucune de ces deux espèces, il est évident que son élimination chez le chien est beaucoup plus lente que chez le rat ; tandis que l'état stationnaire ait été susceptible d'être atteint chez le rat lors de l'étude de toxicité chronique d'une administration orale répétée sur un an, cela n'a pas été le cas chez le chien dans l'étude de trois mois dont on dispose. Il faudrait sensiblement plus de trois mois pour atteindre un état stationnaire chez cette espèce. Même s'il a généralement été accepté que la toxicité d'une administration orale répétée de produits chimiques comme les pesticides peut être caractérisée chez le chien grâce à une étude de trois mois seulement et qu'une étude d'un an est inutile, ce n'est pas le cas pour des composés tels que le sisapronil, qui mettent plus de trois mois à atteindre un état stationnaire.

15. Chez le rat et le chien, les organes cibles après une administration orale répétée de sisapronil étaient le foie et la thyroïde. Tandis qu'un mode d'action a été établi pour les effets thyroïdien (et hépatique) chez le rat, ce n'est pas le cas pour le chien. Les effets thyroïdiens chez le rat sont dus à l'induction d'une conjugaison hépatique d'hormones thyroïdiennes, qui conduit à une réduction du taux d'hormones libres, à une dérépression de la synthèse de thyrostimuline et à la stimulation de la glande thyroïde. Chez le chien, malgré des altérations histopathologiques de la glande thyroïde, il n'a pas été observé de modification du taux d'hormones thyroïdiennes ou de thyrostimuline libre. Aucune information concernant les effets du sisapronil sur la conjugaison hépatique des hormones thyroïdiennes n'était disponible. L'importance toxicologique des effets sur la thyroïde chez le chien n'a donc pu être écartée. En l'absence d'une étude où l'état stationnaire du sisapronil ait été atteint, la puissance de ce médicament pour ces effets n'a pu être caractérisée.

16. Aucune information comparative sur sa pharmacocinétique chez le rat, le chien et l'être humain n'est disponible. En l'absence de ces données, le JECFA a, par précaution, choisi de supposer que la toxicocinétique du sisapronil chez l'être humain est semblable à celle de ce médicament chez le chien. Le JECFA n'a pas été en mesure d'interpréter l'importance toxicologique des conclusions obtenues chez le chien faute d'informations complémentaires issues d'études appropriées. Il en a donc conclu que les résultats pour le chien serviraient à établir la base de la NOAEL critique dans la base de données disponible pour le sisapronil mais que ce risque n'a pas été suffisamment caractérisé.

17. Parmi les informations qui se révéleraient utiles à l'évaluation plus exhaustive du sisapronil figurent :

- Des données toxicocinétiques comparatives chez le rat, le chien et l'être humain ;
- Les effets du sisapronil à l'état stationnaire après administration orale répétée chez le chien ; et
- La détermination de l'importance des effets thyroïdiens observés chez le chien.

Bien que toutes les données toxicocinétiques ne doivent pas nécessairement être générées *in vivo*, l'approche utilisée devrait être convenablement validée (par exemple, un modèle toxicocinétique physiologique vérifié *in vivo* chez le rat et le chien).

Hydrochlorure de zilpatérol

18. Lors de la précédente évaluation du zilpatérol, à sa quatre-vingt-unième réunion, le JECFA a pris en compte une biodisponibilité orale limitée des résidus non extractibles (liés) de zilpatérol uniquement dans les tissus bovins. Les résidus de zilpatérol restants (extractibles) ont été considérés comme pleinement biodisponibles. Les nouvelles données sur la biodisponibilité qui ont été soumises à la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA sont cohérentes avec l'approche utilisée lors de l'évaluation précédente. Après analyse de ces données, les LMR recommandées par le JECFA à l'issue de sa quatre-vingt-unième réunion restent inchangées.

Considérations générales de la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA

Évaluations de l'exposition chronique par voie alimentaire des composés utilisés dans les médicaments vétérinaires et les pesticides

19. Conformément aux recommandations formulées par le JECFA lors de sa soixante-dix-huitième réunion et par la JMPR lors de sa réunion de 2015, un groupe de travail d'experts sur la méthodologie suivie par ces deux entités pour estimer l'exposition chronique par voie alimentaire a été mis sur pied. Ce groupe de travail a été formé pour travailler sur la façon d'estimer l'exposition inférieure à la durée de vie et l'exposition par voie alimentaire aux résidus de substances employées dans les médicaments vétérinaires et les pesticides. Pour cette évaluation de l'exposition à ces produits chimiques à double usage, le groupe de travail a examiné deux modèles :

- L'estimation globale d'exposition chronique par voie alimentaire (GECDE), utilisé par le JECFA afin d'évaluer l'exposition par voie alimentaire due aux médicaments vétérinaires ;
- L'apport journalier estimatif international (AJEI), employé par la JMPR pour évaluer l'exposition par voie alimentaire aux résidus de pesticides.

20. L'objectif était d'élaborer un modèle harmonisé à la fois pratique et scientifiquement fondé permettant d'estimer l'exposition totale aux résidus de produits chimiques à double usage.

21. Le groupe de travail a évalué huit composés employés à la fois comme pesticides et comme médicaments vétérinaires, qui avaient déjà été examinés par le JECFA et par la JMPR : l'abamectine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, le benzoate d'émamectine, le téflubenzuron et le thiabendazole. Il n'a pas examiné le profil toxicologique des composés afin de l'aligner sur le modèle d'exposition considéré pour cet exercice ; il a été supposé que l'exposition inférieure à la durée de vie constituait une préoccupation potentielle.

22. Une comparaison des méthodologies d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire a été établie pour déterminer si :

- La double utilisation de ces huit composés entraînait une exposition par voie alimentaire estimée inférieure à la DJA préconisée ;
- Les méthodologies d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire actuellement employées par la JMPR et par le JECFA, quand elles étaient appliquées à des composés à double utilisation, donnaient des estimations comparables ; et
- Les méthodologies d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire actuellement employées par la JMPR et par le JECFA fournissaient des estimations suffisantes pour protéger les consommateurs par rapport à l'exposition par voie alimentaire nationale estimée.

23. Les concentrations médianes de résidus estimées par la JMPR et par le JECFA ont servi à générer trois séries d'exposition alimentaire estimée. Ces estimations de l'exposition alimentaire étaient :

- L'AJEI (le modèle de la JMPR), fondé sur les groupes de régime du Système mondial de surveillance continue de l'environnement / programme de surveillance et d'évaluation de la contamination des aliments (GEMS/Foods) ;
- Le GECDE (Le modèle utilisé par le JECFA pour les médicaments vétérinaires), étendu de façon à couvrir les produits végétaux, à l'aide de la base de données de l'OMS/FAO sur la consommation chronique alimentaire individuelle – Résumé statistique (CIFOCoss) ; et
- Les évaluations nationales de l'exposition chronique par voie alimentaire, menées à partir de données sur la consommation alimentaire et de méthodologies nationales appliquées en Australie, au Brésil, en République populaire de Chine, en République de Corée, aux Pays-Bas, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis d'Amérique, et dans 11 États-membres de l'Union Européenne, par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

24. Les estimations ont été élaborées à l'aide de deux approches différentes liées aux concentrations médianes de résidus dans les denrées animales : la plus haute concentration médiane de résidus identifiée par le JECFA et par la JMPR, et la concentration médiane combinée de résidus, la somme des concentrations médianes du JECFA et de la JMPR.
25. L'exposition a été estimée chez l'enfant, l'adulte et la population en général comme une fonction des informations disponibles, pour les gros et moyens consommateurs, afin de couvrir une exposition inférieure à la durée de vie, dans la mesure du possible. Le groupe de travail a noté qu'il n'était pas possible d'estimer l'exposition chez l'enfant ou chez les gros consommateurs à l'aide de l'approche de la JMPR.
26. Lorsqu'il est question de composés à double usage, les denrées animales peuvent présenter des résidus issus de l'emploi de cette substance à la fois comme pesticide et comme médicament vétérinaire. Dans ce cas, le groupe de travail a supposé que les résidus seraient présents dans 100 % des denrées animales pour ces deux utilisations. Cette hypothèse correspond aux approches actuellement suivies pour les évaluations séparées des médicaments vétérinaires et des pesticides.
27. Les résultats n'indiquent pas de différences marquées entre les estimations d'exposition par voie alimentaire fondées sur la concentration médiane de résidus la plus élevée ou sur la somme des concentrations médianes de résidus pour les composés visés.
28. En principe, le GECDE est un modèle adapté à l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire pendant toute la durée de vie ou inférieure à la durée de vie. Cette méthodologie doit néanmoins être affinée pour refléter l'amélioration de la qualité des données. Par conséquent, des estimations plus fines de l'exposition par voie alimentaire à partir du GECDE devraient diminuer par rapport aux estimations actuelles.
29. L'AJEI est adapté à l'évaluation de l'exposition chronique (pendant toute la durée de vie) à travers la consommation régulière d'une grande variété de denrées de base. Toutefois, il ne convient pas à un modèle visant à déterminer une exposition par voie alimentaire inférieure à la durée de vie.
30. Pour la population adulte, l'AJEI couvre de façon satisfaisante les courbes hautes obtenues par les estimations nationales pour six des huit composés évalués. Le GECDE couvre de façon satisfaisante les courbes hautes de consommation obtenues par les estimations nationales pour tous les composés. Il convient de noter que, par rapport à l'AJEI, le GECDE donne une valeur inférieure pour tous les composés (jusqu'à quatre fois moindre).
31. L'AJEI ne mesure pas spécifiquement l'exposition chez l'enfant. Les actuelles estimations de l'AJEI se trouvent en-deçà des estimations nationales (courbes hautes de consommation) pour sept des huit composés visés, atteignant parfois le quart. Le GECDE couvre de façon satisfaisante les estimations nationales (courbes hautes) pour tous les composés, avec des valeurs pouvant être quatre fois moindres pour le groupe des gros consommateurs.
32. Le groupe de travail a conclu que, pour établir correctement des liens entre l'évaluation de l'exposition et l'évaluation des risques, les populations sensibles et la durée d'exposition pertinente doivent être clairement identifiées à partir du profil toxicologique pour chaque composé considéré.
33. Le groupe de travail a formulé les recommandations suivantes :
- En ce qui concerne les composés à double utilisation :*
- Le JECFA et la JMPR sont encouragés à prendre systématiquement en compte l'exposition liée à une double utilisation.
 - Dans un avenir immédiat, les concentrations de résidus issus d'une utilisation vétérinaire et sous forme de pesticide dans la même denrée animale doivent être cumulées pour donner les données sur les résidus nécessaires à l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire.
 - Le JECFA et la JMPR sont encouragés à harmoniser leurs définitions de résidu afin de faciliter l'évaluation de l'exposition aux composés à double usage (et ainsi de faciliter l'harmonisation des stratégies de mise en application).
 - Le modèle du GECDE devrait être affiné pour mieux englober les estimations de l'exposition alimentaire nationale.

En ce qui concerne l'exposition inférieure à la durée de vie :

- a. Afin d'établir correctement les liens entre l'évaluation des risques, le JECFA et la JMPR devraient clairement identifier les populations sensibles et les durées d'exposition pertinentes en fonction du profil toxicologique pour chaque composé considéré.
- b. Le JECFA devrait mettre ces orientations en œuvre dans les futures évaluations des produits chimique alimentaires lorsqu'il y a lieu et, après un certain recul, les revoir de manière appropriée.
- c. La JMPR devrait prendre en compte les données sur la consommation alimentaire individuelle lorsque cela est indiqué par les points finaux toxicologiques.

En ce qui concerne la méthodologie d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire :

- a. Le GECDE, à condition d'être affiné, devrait être employé pour évaluer l'exposition inférieure à la durée de vie.
- b. L'exposition aux composés considérés devrait être évaluée au vu de toutes les enquêtes sur la consommation alimentaire individuelle disponibles dans la base de données CIFOCCOss.
- c. Dans tous les cas, plutôt que le 97,5^e centile, c'est le plus haut centile fiable qui devrait être employé.

En ce qui concerne la collecte de données sur la consommation alimentaire :

- a. La FAO et l'OMS devraient continuer à mettre à jour la base de données CIFOCCOss afin d'offrir une couverture plus exhaustive d'un plus grand éventail de pays et de groupes démographiques.
- b. Dans la mesure du possible, la FAO et l'OMS devraient recueillir des données fondées sur la deuxième révision du système de description et de classification des aliments de l'EFSA pour l'évaluation de l'exposition (la classification FoodEx2). La classification FoodEx2 est plus détaillée que les classifications du Codex, et une correspondance avec ces dernières a été établie.
- c. Un tableau de conversion devrait être élaboré pour permettre de traduire approximativement les denrées d'origine animale et végétale pour lesquelles des statistiques sur la consommation alimentaire ont été recueillies dans la base de données CIFOCCOss dans la catégorie « *Raw Agricultural Commodities* » (denrées agricoles brutes).

34. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a approuvé les conclusions et les recommandations du groupe de travail et piloté l'approche quant à l'exposition combinée aux deux composés à double utilisation qui se trouvaient à l'ordre du jour (le lufénurone et la fluméthrine). Les détails et les résultats de l'évaluation de l'exposition combinée à chaque composé seront fournis en annexe de la monographie JECFA pertinente (qui sera publiée en 2018).

35. Sur la base des recommandations du groupe de travail, la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a estimé que la nature des effets toxicologiques et la durée de l'exposition jusqu'au début d'action doivent être abordées comme suit :

- Lorsque la DJA repose sur un effet développemental, les femmes enceintes constitueront un groupe à risque et la période d'exposition critique peut être de quelques jours et de quelques semaines seulement. Dans ces cas, il sera nécessaire de considérer l'exposition chez les consommatrices du haut de la fourchette enceintes ou chez une population de remplacement adéquate.
- Lorsque le point de départ (PDD : par exemple, la dose sans effet nocif constaté [NOAEL]) sur lequel repose la DJA n'est pas un effet développemental, mais est jusqu'à trois fois plus faible que le PDD développemental, les femmes enceintes constitueront un groupe à risque et la période d'exposition critique peut être de quelques jours ou de quelques semaines seulement. Dans ces cas, il sera nécessaire de considérer l'exposition chez les consommatrices du haut de la fourchette enceintes ou chez une population de remplacement adéquate.
- Lorsque la DJA est fondée sur la toxicité pour la progéniture, mais le PDD sur lequel elle repose est jusqu'à trois fois plus faible que le PDD pour la toxicité à long terme (par exemple, étude de 2 ans sur le rat), les nourrissons et les jeunes enfants constitueront un groupe à risque potentiel. Dans ce cas, il faudra prendre en compte l'exposition des nourrissons et des jeunes enfants qui figurent parmi les consommateurs types (moyens).
- Lorsque le PDD sur lequel la DJA repose est jusqu'à trois fois plus faible que le PDD pour la toxicité pour la progéniture, les nourrissons et les jeunes enfants constitueront un groupe à risque potentiel. Dans ce cas, il faudra prendre en compte l'exposition des nourrissons et des jeunes enfants qui figurent parmi les consommateurs types (moyens).

- Lorsque la DJA est fondée sur la toxicité pour la progéniture, et le PDD sur lequel elle repose est plus de 3 fois plus faible que le PDD pour la toxicité à long terme (par exemple, étude de 2 ans sur le rat), le risque chez les nourrissons et les jeunes enfants constituera une préoccupation particulière. Dans ce cas, il faudra prendre en compte l'exposition des nourrissons et des jeunes enfants qui figurent parmi les gros consommateurs.
- Lorsque la DJA est fondée sur les effets observés dans le cadre d'études à long terme (par exemple, une étude de 2 ans sur la toxicité chez le rat) et le PDD d'une étude (ou plusieurs) plus courte(s) (par exemple, une étude de 90 jours sur la toxicité chez le rat ou chez le chien) est jusqu'à 3 fois plus élevé que le PDD critique (le PDD sur lequel repose la DJA), l'exposition inférieure à la durée de vie de la population en général constituera une préoccupation potentielle. Dans ces cas, il sera nécessaire de considérer l'exposition chez les gros consommateurs de la population adulte ou de la population en général.
- Lorsque le PDD sur lequel repose une dose de référence aiguë (DrfA) est le même que le PDD sur lequel repose la DJA, si l'exposition à court terme (chez l'enfant et la population en général) ne sont pas préoccupantes, il n'y aura pas de risque à craindre pour une exposition inférieure à la durée de vie.
- Dans toute autre situation, il n'existera pas de préoccupation particulière pour une exposition inférieure à la durée de vie. Dans ces cas, il suffira de considérer l'exposition chez les consommateurs moyens de la population adulte ou de la population en général.

Évaluation de la biodisponibilité relative et/ou de l'activité pharmacologique des résidus de médicaments présents dans les tissus animaux.

36. De récentes évaluations et publications du JECFA ont examiné la biodisponibilité orale limitée et/ou l'activité pharmacologique des résidus de médicaments.

37. À la demande de la vingt-et-unième session du CCRVDF, la biodisponibilité orale limitée du zilpatérol a été prise en compte par le JECFA dans le cadre de son évaluation globale et de son évaluation de l'exposition lors de sa soixante-dix-huitième réunion. Bien qu'il ait été estimé qu'aucune LMR ne pouvait être établie à ce moment en raison de lacunes dans les données sur la déplétion de certains résidus, le JECFA a fixé une DJA de 0–0.04 µg/kg de poids corporel (0-0,00004 mg/kg de poids corporel) pour le zilpatérol. La quatre-vingt-unième réunion du JECFA a examiné le besoin d'établir une DrfA et a conclu que celle-ci devrait reposer sur le même point final que la DJA avec la même valeur numérique. À la suite de l'évaluation menée par la soixante-dix-huitième réunion du JECFA, de nouvelles données lui ont été présentées en vue de réévaluer la biodisponibilité des résidus de zilpatérol. Si la biodisponibilité des résidus a été réduite par d'autres voies d'administration que la voie orale (par exemple, l'administration chez l'être humain en situation de jeûne d'eau dans laquelle a été dilué le contenu d'une ampoule, la voie d'administration utilisée dans l'étude toxicologique sur laquelle repose la DJA/DrfA), les évaluations de l'exposition humaine pourront être affinées.

38. Le JECFA évalue la biodisponibilité de résidus non extractibles (liés) sur la base d'études utilisant la méthodologie Gallo-Torres. Toutefois, la biodisponibilité de la totalité des résidus (y compris les résidus libres ou extractibles) n'est pas systématiquement examinée dans les évaluations de l'exposition conduites par le JECFA.

39. Le JECFA continue de supposer, en l'absence de preuves du contraire, que tous les résidus non liés présentent la même biodisponibilité que par d'autres types d'administration orale, car cela constitue la position par défaut la plus prudente. Il peut toutefois prendre en compte une plus faible biodisponibilité des résidus dans son évaluation des risques en fonction de la solidité des preuves disponibles. Il n'existe actuellement aucune lignes directrices sur la meilleure méthodologie expérimentale à suivre pour les études sur la biodisponibilité des résidus. Les considérations approfondies de la part de la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA sur le type de données pouvant se révéler utiles pour ces évaluations figurent dans l'Annexe I. Les lignes directrices se limitent à l'examen des implications toxicologiques des résidus de médicaments disponibles de façon systémique.

La dose de référence aiguë (DrfA) pour les résidus de médicaments vétérinaires

40. Sur la recommandation de la soixante-quinzième réunion du JECFA, l'OMS a établi un groupe de travail chargé d'élaborer les principes permettant d'établir une DrfA pour les résidus de médicaments vétérinaires. Après consultation publique, un document d'orientation pour l'établissement de la dose de référence aiguë (DrfA), *Guidance document for the establishment of Acute Reference Dose (ARfD) for veterinary drug residues in food*, a été publié en mai 2017 et adopté par l'OMS lors de la présente réunion³. Ces orientations ont été appliquées pour la première fois aux évaluations de la quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA. Le Comité a examiné la nécessité et les modalités d'établissement d'une dose de référence microbiologique et toxicologique aiguë par voie orale pour les résidus de tous les médicaments vétérinaires visés lors de la réunion. Le JECFA a établi des DrfA pour l'amoxicilline, l'ampicilline, l'éthion, le fluméthrine et l'halquinol.

Les approches méthodologiques et les types de données pour l'évaluation des résidus d'agents antimicrobiens dans les aliments

Liste de l'OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine

41. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a pris note des activités en cours de l'OMS sur la résistance aux antimicrobiens et de la prochaine publication de directives sur les implications de la Liste de l'OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine⁴ (Liste CIA de l'OMS) visant à réduire le plus possible l'apparition et la propagation de la résistance aux antimicrobiens tout au long de la filière alimentaire. Le JECFA fait référence à la liste CIA de l'OMS dans la section « Explication » des rapports d'évaluation sur les composés examinés par le comité lors de ses réunions.

42. Le JECFA évalue le risque que les résidus ingérés des médicaments vétérinaires présentant une activité microbiologique altèrent le microbiote intestinal et favorisent l'apparition et la sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens dans le tractus gastro-intestinal. La dose microbiologique journalière admissible (DmJA) recommandée par le JECFA assure que la concentration de résidus de médicaments présents dans les aliments d'origine animale soit suffisamment faible pour réduire le plus possible la sélection potentielle de bactéries résistantes aux antibiotiques chez l'être humain. L'OMS a publié le 7 novembre 2017 ses lignes directrices sur la résistance aux antimicrobiens⁵. Le JECFA les examinera et étudiera en quoi ses procédures doivent être modifiées pour intégrer, autant que faire se peut, la question de la résistance aux antimicrobiens, dans les limites de son mandat.

La DrfA microbiologique

43. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a adopté le document d'orientation pour l'établissement de la dose de référence aiguë (DrfA) pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments⁶, publié il y a peu. Ce texte explique quand et comment établir une DrfA microbiologique et une DrfA toxicologique. Il mentionne la distinction entre l'exposition des microorganismes dans le tractus gastro-intestinal après la consommation aiguë de résidus de médicaments présentant une activité microbiologique et celle due à une ingestion quotidienne chronique. Cette différence est prise en compte par l'application d'un facteur de dilution 3 dans la formule employée pour calculer la DrfA microbiologique. Le reste de la formule est le même que celle utilisée pour calculer la DmJA.

44. Cette formule comprend une valeur correspondant au volume du côlon, que l'on suppose, à ce jour, de 220 ml (sur la base d'un contenu du côlon pesant 220 g par jour). Cette valeur est issue des données réunies au cours de l'autopsie de 17 victimes d'accidents.

Pour élaborer le document d'orientation pour l'établissement de la DrfA, les experts du groupe de travail de l'OMS se sont appuyés sur des études plus récentes mettant en jeu des technologies d'imagerie actuelles. Ces études ont montré que le côlon hydraté d'individus sains pèse plus que les 220 g estimés.

45. Pritchard *et al.* ont mis en évidence, grâce à des techniques d'imagerie par résonance magnétique en 3D de l'abdomen, que l'estimation de 220 g représente à peu près le 95^e centile le plus bas des volumes de côlon chez 75 volontaires humains en situation de jeûne. Cela signifie que la valeur moyenne de 561 ml pour le volume du côlon, fondée sur les volumes combinés du côlon ascendant, du côlon transverse et du côlon descendant, fournit une estimation plus solide. Les experts du groupe de travail de l'OMS ont noté que cette valeur reste faible : les observations ayant été effectuées sur des individus en situation de jeûne, ces mesures ne tenaient pas compte du volume du côlon sigmoïde.

³ <http://www.who.int/entity/foodsafety/chem/jecfa/Guidance-document-ARfD-2017.pdf>

⁴ <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/index.html>

⁵ http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/cia_guidelines/en/index.html

⁶ <http://www.who.int/entity/foodsafety/chem/jecfa/Guidance-document-ARfD-2017.pdf>

46. Au vu de cette information, ils ont conclu que la valeur la plus appropriée pour le volume du côlon est de 500 ml. C'est donc celle-ci qui a été adoptée dans la formule servant à calculer la DmJA et la DrfA microbiologique pour l'évaluation des effets des résidus d'agents antimicrobiens dans les aliments sur le microbiote intestinal. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a utilisé ce nouveau volume du côlon de 500 ml dans ses évaluations microbiologiques de l'amoxicilline, de l'ampicilline et de l'halquinol.

Les approches pour l'évaluation de l'activité microbiologique des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

47. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a examiné les approches méthodologiques et les types de données que le Comité reçoit pour évaluer les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments en fonction de leur impact sur le microbiote intestinal humain (perturbation de la barrière de colonisation, apparition et sélection des bactéries résistantes aux antimicrobiens) dans le but d'améliorer son évaluation des risques. De manière générale, pour déterminer des DmJA et désormais des DrfA microbiologiques, le JECFA :

- évalue la concentration minimale inhibitrice (CMI) et d'autres séries de données *in vivo* soumises par le promoteur ; et
- examine la littérature scientifique publiée sur la sensibilité des bactéries intestinales humaines sélectionnées aux agents antimicrobiens pour le point final de disruption de la barrière de colonisation.

48. Les données CMI sur la sensibilité aux agents antimicrobiens du microbiote intestinal peuvent être très difficiles à évaluer car chaque laboratoire utilise des procédures et des méthodes de tests CMI différentes, dont certaines ne répondent pas aux normes internationales reconnues, comme celles du Clinical and Laboratory Standards Institute. De plus, bien souvent, le nombre d'isolats testés ($n < 10$) est faible, et l'on constate des lacunes dans les informations sur la distribution des isolats. Parfois, les concentrations minimales nécessaires pour inhiber la croissance de 50 % des organismes (CMI50) sont identifiées à partir de matières fécales d'individus présentant une infection, et non de sujets sains.

49. Le JECFA recommande que les données CMI utilisées pour dériver les DmJA et/ou les DrfA microbiologiques proviennent d'études employant des méthodes conformes aux normes internationales reconnues, avec au moins 10 souches différentes du genre de bactéries intestinales en question prélevées sur des échantillons de selles de donneurs sains, conformément à l'étape 1 du document VICH GL36. La sélection du microbiote intestinal effectuée dans les tests CMI devrait tenir compte des dernières connaissances scientifiques tirées d'études moléculaires et métagénomiques sur la composition de la flore microbienne intestinale.

50. En outre, des données issues d'études *in vitro* (avec des chémostats, dispositifs de culture en continu) et de modèles *in vivo* (volontaires humains, modèles animaux et animaux dont le microbiote est proche de celui de l'être humain) sont évaluées par le JECFA pour les deux points finaux microbiologiques. Cependant, les données de ces études peuvent se révéler problématiques pour la détermination d'un DmJA et/ou d'une DrfA microbiologique. Les raisons en sont la petite taille des échantillons utilisés dans les études animales, l'insuffisance de données et la piètre solidité des études sur les volontaires humains (au vu du trop faible nombre de sujets), l'insuffisance des concentrations d'agents antimicrobiens pour déterminer une dose chronique ou aiguë sans effet constaté et le manque de validation des modèles de tests *in vitro* et *in vivo*. Par ailleurs, en ce qui concerne le point final de la résistance aux antimicrobiens, nombre d'études examinées par le JECFA établissent la sensibilité et l'apparition de la résistance d'*Escherichia coli* uniquement mais pas des autres principaux microorganismes qui peuplent le tractus gastro-intestinal.

51. La quatre-vingt-cinquième réunion du JECFA a donc émis la recommandation que les études *in vitro* ou *in vivo* soient menées sur la base d'un éventail de concentrations de l'agent microbien allant des valeurs de résidus aux valeurs thérapeutiques. Ces études devraient tenir compte des principales souches bactériennes qui peuplent le tractus gastro-intestinal pour déterminer si les concentrations de résidus d'agents antimicrobiens dans les aliments d'origine animale après ingestion par le consommateur peuvent augmenter la population de bactéries intestinales résistantes aux antimicrobiens dans le tractus gastro-intestinal.

Caractérisation des risques sanitaires chroniques et aigus liés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : dernières évolutions méthodologiques décidées par le JECFA

52. L'évaluation des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments est un domaine qui continue d'évoluer.

Les points finaux toxicologiques à prendre en compte deviennent plus nuancés et, compte tenu de la préoccupation croissante que suscite la généralisation de la résistance aux antimicrobiens, une part de plus en plus grande est accordée dans l'évaluation à l'analyse détaillée de l'activité antimicrobienne des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Au cours des dernières années, le JECFA a affiné son approche afin de proposer une évaluation des risques plus exhaustive et appropriée à l'objectif recherché. Le document « *Characterizing chronic and acute health risks of residues of veterinary drugs in food: latest methodological developments by the joint FAO/WHO expert committee on food additives* » « Caractérisation des risques sanitaires chroniques et aigus liés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : dernières évolutions méthodologiques décidées par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires », récemment publié dans la revue *Critical Review in Toxicology (Crit Rev Toxicol.* 10 juillet 2017:1-15)⁷, décrit en détail la prise en compte des effets aigus et chroniques, l'estimation de l'exposition aiguë et chronique par voie alimentaire, les approches actuelles pour l'inclusion des points finaux microbiologiques dans l'évaluation des risques, et les considérations du JECFA sur les effets potentiels de la transformation des aliments sur les résidus de médicaments vétérinaires. Le Comité applique désormais ces approches pour déterminer des valeurs sanitaires de référence (c'est-à-dire des niveaux d'exposition sans danger) pour les résidus de médicaments vétérinaires. Il couvre donc de manière exhaustive les risques aigus et chroniques en utilisant des estimations correspondantes pour une exposition aiguë et chronique et une correction adaptée pour la biodisponibilité limitée des résidus liés conformément au modèle Gallo-Torres. Au cas par cas, le JECFA examine également les produits de la dégradation générés par la transformation normale d'aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires. Ces approches seront affinées davantage afin d'assurer la meilleure base scientifique possible pour l'établissement de valeurs sanitaires de référence pour les résidus de médicaments vétérinaires.

Les bases de données sur la consommation alimentaire mondiale et les activités en cours pour aider les pays à générer et utiliser des données à des fins d'analyse des risques

53. Des informations fiables sur la consommation alimentaire, recueillies au niveau individuel, sont nécessaires pour estimer l'exposition aux agents chimiques et biologiques par voie alimentaire parmi la population en général et au sein des groupes vulnérables. Pour traiter la question de l'accès insuffisant à ce type de données, la FAO et l'OMS ont continué à travailler sur les deux outils suivants (lancés en 2014), pour développer des bases de données sur la consommation alimentaire mondiale.

- CIFOCS (le résumé statistique de la FAO/OMS sur la consommation chronique alimentaire individuelle) a été enrichi de données sur de nouveaux pays et les résumés statistiques disponibles sont publiés sur <http://www.who.int/foodsafety/databases/en/>
- GIFT FAO/OMS (Outil de données sur la consommation alimentaire individuelle mondiale de la FAO/OMS) est le nom choisi pour la base de données exhaustive recueillant les données sur la consommation alimentaire quantitative individuelle pour la génération d'indicateurs basés sur l'alimentation dans les domaines de la nutrition, de l'exposition par voie alimentaire et de l'impact environnemental. La plate-forme de diffusion a été développée sur la base de quatre séries de données. Le système de classement utilisé est le système FoodEx2, qui a été élaboré par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et mis en œuvre pour être utilisé à l'échelle mondiale. GIFT FAO/OMS fournit également un inventaire mis à jour des enquêtes sur la consommation alimentaire qualitative individuelle déjà terminées ou en cours dans des pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, ainsi que des informations détaillées sur les études identifiées. Cette plate-forme est disponible sur <http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/en/>

54. Dans le cadre des efforts déployés pour renforcer les capacités nationales et pour alimenter ces bases de données, une étude visant à améliorer et à harmoniser les données sur la consommation alimentaire dans les pays de l'ASEAN sera menée pendant 2 ans à partir de mai 2016. Ce projet, financé par l'Union européenne à travers le Fonds fiduciaire du Codex, et qui reçoit le soutien technique de la FAO et de l'OMS, consiste à : i) mener une enquête sur la consommation alimentaire individuelle en République démocratique populaire lao et ii) à harmoniser les données existantes sur la consommation alimentaire individuelle des autres pays de l'ASEAN afin de leur donner à toutes un format cohérent. Cette activité d'harmonisation se composera de :

⁷ Ces travaux sont en accès libre à l'adresse suivante :

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2017.1340259>

- La formation des équipes nationales pour effectuer une classification préliminaire sur la base de la classification des aliments utilisée dans le système de classification mondiale (FoodEx2) mis au point par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ;
- La préparation des données au format voulu (types de variables, codifications standard, etc.) ; et
- But ultime, l'amélioration de l'évaluation de l'apport en nutriments et de l'exposition par voie alimentaire aux agents chimiques et biologiques présents dans les aliments (en soutien des activités normatives du Codex à l'échelle nationale et internationale).

Activités de la FAO/OMS concernant la résistance aux antimicrobiens (RAM)

FAO

55. Conformément à sa résolution sur la RAM et afin de soutenir la mise en œuvre du plan d'action mondiale pour combattre la résistance aux antimicrobiens, la FAO assiste actuellement les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture afin pour leur permettre de jouer leur rôle dans la lutte contre la menace représentée par la RAM. La FAO travaille directement avec des pays d'Afrique, d'Asie, d'Amérique latine, d'Europe de l'Est et d'Asie centrale dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture afin de combattre la résistance aux antimicrobiens. Un manque de sensibilisation et de compréhension chez toutes les parties prenantes dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture continue d'entraver une approche « une santé », parfaitement coordonnée et efficace, de la RAM. La FAO s'y attèle en collaborant avec des groupes régionaux et en élaborant une gamme de produits d'information et de communication. En novembre 2017, la FAO a établi un partenariat avec l'OMS et l'OIE afin de souligner le rôle de chaque partie prenante impliquée dans le combat contre la résistance aux antimicrobiens⁸. Le soutien de l'élaboration de plans d'action nationaux « une santé » reste une priorité.

56. Afin d'aider les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture à comprendre leurs capacités en lien avec les tests de sensibilité et la surveillance de la RAM, la FAO a mis au point et utilise un outil pour l'évaluation des capacités de laboratoire et de la surveillance dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens (ATLASS), dont les résultats servent de base aux discussions à l'échelle national sur l'établissement de programmes de surveillance de la RAM dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture. Cela est complété par le soutien de l'élaboration de stratégies régionales de surveillance.

57. La FAO soutient des processus d'examen législatif et la révision de la législation existante au niveau national afin d'assurer que les instruments juridiques pertinents sont bien en place pour faciliter les actions. Les législations nationales pertinentes pour combattre la résistance aux antimicrobiens et aborder l'utilisation des antimicrobiens sont désormais étiquetées dans FAOLEX, la plus grande collection d'instruments législatifs concernant l'agriculture.

58. Faire reconnaître qu'aucune avancée dans la lutte contre la RAM ne pourra être réalisée sans modification des pratiques est l'une des préoccupations principales de la FAO quant à la résistance aux antimicrobiens. Les travaux de la FAO dans ce domaine portent sur les bonnes pratiques en matière d'alimentation animale afin de minimiser le besoin de recourir aux antimicrobiens, sur la gestion responsable des maladies bactériennes en aquaculture, sur les bonnes pratiques en matière d'horticulture afin de réduire le plus possible le besoin de recourir aux antimicrobiens et l'utilisation de biocides dans la transformation des aliments. Un soutien est apporté à l'adaptation des orientations existantes sur l'usage prudent et les bonnes pratiques d'élevage aux contextes locaux et des travaux sont en cours pour étudier le rôle de l'agriculture dans la contamination de l'environnement avec des résidus d'antimicrobiens et des bactéries résistantes aux antimicrobiens.

59. De plus amples informations sur les travaux menés par la FAO sur la résistance aux antimicrobiens sont disponibles sur <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/en/>, et un aperçu de ces activités peut être consulté dans un document qui a été présenté lors de la cinquième session du groupe intergouvernemental spécial sur la résistance aux antimicrobiens⁹.

OMS

60. L'OMS a publié la liste des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine (Liste CIA de l'OMS) et des directives concernant l'utilisation des agents antimicrobiens essentiels en médecine humaine chez les animaux producteurs d'aliments.

⁸ <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/world-antibiotic-awareness-week/en/>

⁹ http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-804-05%252FWD%252Fam05_04e.pdf

- La liste CIA de l'OMS fournit un classement des antimicrobiens importants pour la médecine humaine afin d'aider à établir une priorité entre les différentes options de gestion des risques, en fonction de leur utilisation dans un cadre ne s'appliquant pas à l'être humain.
- Cette liste a été mise à jour en 2016 et la modification la plus importante dans cette cinquième révision est l'entrée des polymyxines dans la classe des « agents antimicrobiens essentiels hautement prioritaires » en raison de l'identification de la résistance plasmidique à la colistine et de sa transmission potentielle le long de la filière alimentaire.
- La liste actuelle et les critères/procédés employés pour constituer la liste ont été publiés en avril 2017 et sont disponibles en ligne ainsi que la brochure de présentation.¹⁰
- Publié par l'OMS, « Directives concernant l'utilisation des agents antimicrobiens essentiels en médecine humaine chez les animaux producteurs d'aliments » en novembre 2017.¹¹ Capitalisant sur deux décennies de travaux de l'OMS pour endiguer la résistance aux antimicrobiens (RAM) dans la filière alimentaire, ces directives ont pour objectif d'aider à préserver l'efficacité des antimicrobiens important pour la médecine, notamment des antimicrobiens jugés essentiels à la médecine humaine, et d'apporter un soutien direct au plan d'action mondiale pour combattre la résistance aux antimicrobiens.¹²
- Les rapports complets de deux examens systématiques et d'un examen supplémentaire, et trois analyses documentaires sont disponibles dans l'annexe A des directives en ligne.¹³

¹⁰ <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>

¹¹ http://www.who.int/foodsafety/publications/cia_guidelines/en/

¹² http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1

¹³ <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259241/1/WHO-NMH-FOS-FZD-17.2-eng.pdf?ua=1>

**CONSIDÉRATIONS PAR LA QUATRE-VINGT-CINQUIÈME RÉUNION DU JECFA DE LA
MÉTHODOLOGIE APPLICABLE AUX ÉTUDES SUR LA BIODISPONIBILITÉ ET L'ACTIVITÉ
PHARMACOLOGIQUE**

1. Sélection de modèles animaux adaptés pour effectuer les tests

1. Il n'existe pas de modèle validé pour évaluer la biodisponibilité orale des résidus, y compris la ou les espèces animales les plus judicieuses pour les tests (par exemple, des animaux chez lesquels la biodisponibilité des résidus sera évaluée). L'espèce où les résidus sont présents (l'animal cible) devrait être l'espèce d'animale productrice d'aliments pour laquelle le médicament vétérinaire est homologué (bovins, porcins, volaille, poisson).

2. Idéalement, l'espèce choisie pour l'étude devrait présenter une biodisponibilité comparable à celle de l'être humain. S'il était possible de démontrer une biodisponibilité comparable du composant chez l'espèce testée et chez l'être humain (avec un comprimé, une gélule ou une solution administrée par voie orale), cela permettrait d'extrapoler en toute confiance les résultats obtenus avec les résidus chez l'espèce testée à l'être humain.

3. L'espèce animale testée pour laquelle l'évaluation de la biodisponibilité sera réalisée devrait posséder une anatomie et une physiologie gastro-intestinales (notamment un tractus gastro-intestinal proximal) similaire à celles de l'être humain. Cela inclurait un pH gastro-intestinal et un temps de transit comparables. Le porc est généralement considéré comme un modèle animal adapté pour évaluer la biodisponibilité chez l'être humain. Le JECFA a cependant noté que d'autres modèles animaux permettent, eux aussi, de générer des données pertinentes. Par exemple, même s'il existe une plus grande différence en termes d'anatomie gastro-intestinale proximale et de temps de transit entre le chien et l'être humain qu'entre le porc et l'être humain (comme mentionné dans l'évaluation du zilpatérol réalisée lors de la quatre-vingt-unième réunion du JECFA), il reste des similarités importantes dans l'anatomie et la physiologie gastro-intestinale entre le chien et l'être humain. Les données sur la biodisponibilité des résidus générées à partir d'un système de tests sur le chien peuvent donc être considérées comme valides pour les besoins du JECFA, à condition que le promoteur fournisse une justification appropriée. L'une des raisons pouvant conduire à utiliser le chien (plutôt que le porc) pourrait être la plus grande disposition du chien à ingérer la quantité nécessaire pour atteindre la dose de résidus désirée.

2. Stratégies de dosage permettant d'atteindre des concentrations tissulaires et plasmatiques quantifiables

4. Pour certains médicaments vétérinaires, il peut se révéler difficile d'obtenir de fortes concentrations de résidus dans les tissus de l'espèce cible (les bovins, par exemple). Dans ce cas, pour que l'animal testé (le porc ou le chien, par exemple) ingère une dose suffisante pour atteindre des concentrations plasmatiques quantifiables, il peut se révéler nécessaire de lui donner d'importantes quantités de tissus contenant des résidus.

5. Le JECFA prend note qu'il est possible que le composé évalué doive être administré à l'espèce cible à une dose sensiblement plus élevée que la dose indiquée et que l'animal doive être abattu immédiatement après la dernière dose. Cette modalité d'abattage peut engendrer de fortes concentrations du médicament dans le plasma, tandis que les concentrations plasmatiques risquent d'être négligeables si l'on suit la période de retrait indiquée. Cela peut fausser l'évaluation de la biodisponibilité, car on suppose que les résidus plasmatiques présentent une biodisponibilité supérieure ou inférieure aux résidus présents dans les tissus.

6. L'ingestion d'une grande quantité de tissus en une seule fois par l'espèce testée peut altérer, par exemple, la motilité gastro-intestinale par rapport aux animaux en période de jeûne qui reçoivent le médicament par d'autres voies orales (gavage ou gélule). Des différences de motilité gastro-intestinale peuvent modifier la durée d'absorption des résidus et donc la concentration maximale (C_{max}).

7. Des écarts dans le dosage des médicaments et les espèces cibles, et une ingestion excessive de tissus par l'animal testé risquent de fausser l'exposition aux résidus présents et par conséquent de conduire à une sur- ou sous-estimation de la biodisponibilité. Ces estimations de la biodisponibilité fourniraient néanmoins un point de départ utile pour affiner ensuite l'évaluation de l'exposition menée par le JECFA.

3. L'activité pharmacologique des résidus présents

8. Les études évaluant la puissance pharmacologique des résidus étudient les différences entre les points finaux physiologiques et pharmacologiques chez l'animal testé après administration du médicament *via* les résidus présents par rapport à d'autres méthodes d'administration par voie orale (gavage, gélule ou adjuvant alimentaire). Les études visant à déterminer la biodisponibilité relative des résidus (études de « biodisponibilité ») mesurent les concentrations plasmatiques après ingestion du médicament *via* les résidus présents ou autres méthodes d'administration par voie orale, et en dérivent les paramètres pharmacocinétiques pertinents (C_{max} et aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC)). Dans les premières, toutes les substances pharmacologiquement actives présentes contribuent à la réponse mesurée ; dans les dernières, seul le composé initial est généralement évalué.

9. La biodisponibilité et l'activité pharmacologique des résidus sont, de toute évidence, liées. De fait, une seule et même étude peut évaluer à la fois la biodisponibilité relative (pharmacocinétique) des résidus par rapport à d'autres méthodes d'administration par voie orale et l'activité pharmacologique (pharmacodynamique) observée après l'administration des différentes doses par voie orale. Une telle étude combinée n'est peut-être pas réalisable dans tous les cas en raison de difficultés techniques (par exemple, prélever les échantillons sanguins sans biaiser les points finaux cliniques déterminés). Cependant, la capacité à intégrer les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (modélisation PK/PD) permettrait d'établir un lien clair entre les résidus plasmatiques de médicaments et leurs effets.

10. Par exemple, même si le paramètre pharmacocinétique ASC est traditionnellement utilisé pour évaluer la biodisponibilité (l'exposition à un médicament), le Comité considère que pour certains composés présentant de courtes interactions médicament-récepteur réversibles, la magnitude des effets pertinents peut être liée davantage au paramètre C_{max} qu'à l'ASC.

4. Autres questions sur l'évaluation de la biodisponibilité et l'activité pharmacologique des résidus

11. Comme dans toute étude clinique, la taille de l'échantillon nécessaire pour une étude de biodisponibilité relative ou de l'activité pharmacologique des résidus dépendra de l'ampleur des différences attendues entre les groupes, ainsi que du degré de variance. En ce qui concerne les études de biodisponibilité ou de l'activité pharmacologique des résidus, une méthodologie croisée avec une période de sevrage (similaire aux études de bioéquivalence) peut être utilisée pour renforcer la solidité de l'étude et réduire le plus possible la taille de l'échantillon requis. Les promoteurs sont invités à se reporter à la directive 52 de la Coopération internationale sur l'harmonisation des critères techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH D52) pour de plus amples informations sur les tailles d'échantillons et les modalités temporelles de prélèvement du plasma recommandées.

12. Les études sur la biodisponibilité orale relative ne sont pas toujours possibles pour les résidus de médicaments comprenant plusieurs composants (composé initial + métabolites, par exemple). Afin de déterminer la biodisponibilité relative de chaque composant résiduel, les concentrations de chaque composant doivent être quantifiées dans les résidus tissulaires et dans le plasma de l'animal testé.

13. Les doses utilisées dans les études sur l'activité pharmacologique des résidus doivent être cohérentes avec celles dont on sait qu'elles entraînent une réponse pharmacologique prévisible chez l'espèce animale testée. Les principaux résultats mesurés devraient être ceux issus d'une activité pharmacologique distincte. Ces résultats devraient aussi être quantifiables, facilement mesurables et ne pas persister pendant une période prolongée. Parmi les exemples de résultats appropriés figurent les altérations du rythme cardiaque, de la tension artérielle, de la respiration ou de l'activité motrice.

14. Si différentes biodisponibilités orales et/ou activités pharmacologiques pour les résidus présents se font jour, des données supplémentaires peuvent être fournies pour tous les tissus d'origine animale ayant un impact significatif sur l'évaluation de l'exposition de l'être humain. Dans le cas des tissus pour lesquels aucune donnée sur la biodisponibilité/l'activité pharmacologique des résidus présents n'est disponible, le JECFA supposera la même biodisponibilité/activité pharmacologique que pour l'exposition directe par voie orale.