



AUX : Points de contact avec le Codex
Organisations internationales intéressées

DU : Secrétariat, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires,
Commission du Codex Alimentarius
Viale delle Terme di Caracalla
00153 Rome, Italie

OBJET : **Appel d'observations :**

Partie A : Observations à l'étape 6 des Limites maximales de résidus (LMR) pour le Monepantel (tissus d'ovins)

Partie B : Observations à l'étape 3 sur les recommandations de gestion de risques proposées pour le chloramphénicol et le vert malachite (N10-2012)

DATE LIMITE : **30 mai 2013**

OBSERVATIONS : À adresser à :

U.S. Codex Office,
Food Safety and Inspection Service
US Department of Agriculture Secretariat
Room 4861, South Building,
14th Independence Avenue, S.W.,
Washington DC 20250, États-Unis
Courriel : CCRVDf-USSEC@fsis.usda.gov

Copies à :

Secrétariat
Commission du Codex
Alimentarius
Programme mixte FAO/OMS sur
les normes alimentaires
Viale delle Terme di Caracalla
00153 Rome, Italie
Courriel : codex@fao.org

PARTIE A : OBSERVATIONS À L'ÉTAPE 6 DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR) POUR LE MONEPANTEL (TISSUS D'OVINS)

GÉNÉRALITÉS

1. La vingtième session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDf) a convenu de transmettre les avant-projets de LMR pour le monepantel dans les tissus d'ovins à la trente-cinquième session de la Commission, pour adoption à l'étape 5, et de demander au JECFA d'évaluer l'innocuité des LMR accrues proposées compte tenu de l'information fournie par le Comité (*voir* REP12/RVDF par. 65 et App. V).

2. La trente-cinquième session de la Commission du Codex Alimentarius (juillet 2012) a adopté les avant-projets de LMR à l'étape 5 susmentionnés et les a avancés à l'étape 6 (REP12/CAC, par. 122 et Appendice IV). Ces avant-projets seront examinés à la vingt-et-unième session du CCRVDf (États-Unis d'Amérique, 26-30 août 2013).

APPEL D'OBSERVATIONS

3. Les membres et les organisations intéressés sont invités à présenter leurs observations à l'étape 6 des LMR proposées pour le monepantel (dans les tissus d'ovins) tel qu'elles figurent dans l'Appendice V du rapport REP12/RVDF. Le document est disponible à l'adresse suivante :
ftp://ftp.fao.org/codex/reports/reports_2012/REP12_RVf.pdf.

4. Les États membres et les organisations internationales qui souhaitent commenter ce document doivent faire parvenir leurs observations **par courrier électronique** aux adresses susmentionnées au plus tard le

30 mai 2013.**PARTIE B : OBSERVATIONS À L'ÉTAPE 3 SUR LES RECOMMANDATIONS DE GESTION DE RISQUES PROPOSÉES POUR LE CHLORAMPHÉNICOL ET LE VERT MALACHITE****GÉNÉRALITÉS**

5. La vingtième session du CCRVDF a convenu de transmettre une proposition sur l'élaboration de recommandations en matière de gestion des risques pour les médicaments vétérinaires pour lesquels aucune DJA et/ou LMR n'a été recommandée par le JECFA en raison de problèmes spécifiques touchant la santé de l'homme à la trente-cinquième session de la Commission, pour approbation en tant que nouveaux travaux. Les nouveaux travaux porteront sur les médicaments vétérinaires suivants : carbadox, chloramphenicol, chlorpromazine, vert malachite, nitrofurans, nitroimidazoles, olaquinox et stilbènes (diethylstilbestrol)¹.

6. Le Comité a également convenu que, une fois les nouveaux travaux approuvés, il diffuserait les recommandations en matière de gestion des risques préparées durant la dernière session pour le chloramphénicol et le vert malachite, afin de recueillir des observations à l'étape 3 et de les examiner à sa vingt-et-unième session (REP12/RVDF, par. 134-138 et Appendice X).

7. La trente-cinquième session de la Commission du Codex Alimentarius (juillet 2012) a approuvé la mise en oeuvre des nouveaux travaux tels que proposés à la vingtième session du CCRVDF (REP12/CAC, par. 138 et Appendice VI).

APPEL D'OBSERVATIONS

8. Les membres et les organisations intéressés sont invités à présenter leurs observations à l'étape 3 des LMR proposées pour le chloramphénicol et le vert malachite, tel qu'elles figurent dans les Annexes I et II de la présente lettre circulaire.

9. Les États membres et les organisations internationales qui souhaitent commenter ce document doivent faire parvenir leurs observations **par courrier électronique** aux adresses susmentionnées, au plus tard le **30 mai 2013.**

¹ La vingtième session du CCRVDF a créé un groupe de travail électronique pour élaborer des recommandations de gestion des risques pour les autres médicaments vétérinaires, à savoir le carbadox, les deux nitrofuranes, la chlorpromazine, les stilbènes, l'olaquinox et les quatre nitroimidazoles, pour distribution et recueil d'observations à l'étape 3 et examen à la prochaine session.

Annexe I**RECOMMANDATIONS DE GESTION DES RISQUES PROPOSÉES POUR LE CHLORAMPHÉNICOL****N10-2012 (a)**

(à l'étape 3)

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre qui est administré depuis longue date à de nombreuses espèces d'animaux destinés à l'alimentation, et plus récemment aux animaux de compagnie.

Évaluation du JECFA

Douzième réunion (1968), Trente-deuxième réunion (1987), Quarante-deuxième réunion (1994) et Soixante-deuxième réunion (2004) du JECFA

Le chloramphénicol a été évalué pour la première fois à la douzième réunion du JECFA. Celui-ci a alors examiné les rapports de toxicité, notamment la dyscrasie, l'aplasie, les dommages au foie, la névrite optique et le syndrome de gris chez les nouveau-nés, et a conclu qu'il n'existait pas de concentration de résidus acceptable pour ce composé dans les aliments.

La trente-deuxième réunion du JECFA n'a pu établir de DJA parce qu'il n'était pas possible de garantir que les aliments d'origine animale contenant des résidus seraient sans danger pour la consommation humaine, étant donné que, selon les conclusions, l'exposition humaine aux chloramphénicol pourrait causer l'anémie aplastique.

La quarante-deuxième réunion du JECFA évalué d'autres données de génotoxicité et des données épidémiologiques portant sur l'anémie aplasique, et a réévalué les données toxicologiques soumises auparavant, et résumées dans la monographie de la trente-deuxième réunion. Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* ont montré que le chloramphénicol était génotoxique, et aucune étude adéquate n'a été publiée sur la carcinogénicité de cette substance. Le JECFA a conclu qu'il est peu probable que les expositions systémiques du même ordre que celles résultant du traitement ophtalmique entraînent une anémie aplasique, mais il n'a pu quantifier cette exposition systémique. La quarante-deuxième réunion du JECFA n'a pu établir de DJA pour le chloramphénicol faute d'information requise pour évaluer la cancérogénicité et la toxicité reproductive, ainsi qu'en raison de la génotoxicité positive. Aucune LMR n'a pu être recommandée en l'absence de DJA.

La soixante-deuxième réunion du JECFA a reconsidéré le chloramphénicol présent en faible concentration dans les produits d'origine animale, en s'attachant à examiner la possibilité de contamination à faible niveau résultant d'une contamination ambiante. Cette évaluation reposait sur des études publiées et sur une réévaluation des données évaluées par la trente-deuxième réunion. Il n'existait aucune donnée d'étude suffisante pour évaluer pleinement la toxicité potentielle pour la reproduction, bien que le chloramphénicol ait des effets embryotoxiques et fœtotoxiques attestés chez plusieurs espèces animales de laboratoire. Le JECFA a réaffirmé la conclusion de preuve de génotoxicité et le manque d'études conclusives sur le cancer, tout en notant que l'Agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC) avait classé le chloramphénicol comme étant « probablement cancérigène chez l'homme ». Autre source de préoccupation, le fait que des études épidémiologiques avaient révélé de l'anémie aplasique suite à un traitement au chloramphénicol.

Le JECFA a conclu qu'il serait prudent de présumer que le chloramphénicol pourrait avoir certains effets, tels que le cancer, causés par une action génotoxique pour lequel il n'existe aucune dose seuil identifiable. La nature apparemment idiosyncrasique de l'anémie aplasique et la preuve de leucémie chez certains survivants de l'anémie aplasique ont aussi été notées. Le JECFA n'a pu quantifier le risque d'anémie aplasique chez l'homme suite à l'utilisation ophtalmique du chloramphénicol.

Le JECFA a conclu qu'il ne convenait pas d'établir de DJA pour le chloramphénicol, en raison de l'impossibilité de fixer un seuil de cancérogénicité compte tenu des preuves d'une action génotoxique possible. En outre, des études épidémiologiques chez l'homme montrent qu'il n'est pas possible d'établir de relation dose-réponse ou de seuil pour l'induction d'une anémie aplasique potentiellement mortelle. Compte tenu de ces constatations, le JECFA a jugé non approprié d'établir une DJA et n'a donc pu recommander de LMR pour le chloramphénicol.

Le JECFA a évalué l'innocuité des résidus de chloramphénicol. Le JECFA a considéré que le chloramphénicol présentait un danger pour la santé à cause a) de sa carcinogénicité et de preuves de

mécanisme génotoxique et b) des études épidémiologiques chez l'homme montrant qu'il est impossible d'établir de rapport de dose ou de seuil pour l'induction d'anémie aplastique potentiellement mortelle. Le JECFA a conclu qu'il ne convenait pas d'établir de DJA ni de recommander de LMR; d'après l'information disponible, il n'a pas été possible d'établir de concentration dans l'aliment à un seuil au-dessous duquel l'exposition peut être jugée sans danger.

Mesures de gestion de risques recommandées

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de chloramphénicol ou de ses métabolites dans les aliments ne représente un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus de chloramphénicol dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de chloramphénicol aux animaux producteurs d'aliments.

Annexe II**RECOMMANDATIONS DE GESTION DE RISQUES PROPOSÉES POUR LE VERT MALACHITE****N10-2012 (b)**

(à l'étape 3)

Le vert malachite est un triphénylméthane N-méthylé utilisé comme colorant industriel. Il a été utilisé dans le passé comme agent antifongique et comme agent antiprotozoaire en aquaculture.

Évaluation du JECFA

Soixante-dixième réunion (2008) du JECFA

Le vert malachite a été inscrit à l'ordre du jour de la soixante-dixième réunion du JECFA à la demande de la dix-septième session du CCRVDF, qui souhaitait que le JECFA envisage de réaliser une revue des études publiées et qu'il lui indique s'il était justifié d'administrer cette substance à des animaux produisant des aliments (étant donné que les données disponibles n'étaient probablement pas suffisantes pour établir une DJA et des LMR). L'évaluation reposait sur un examen exhaustif des études publiées et sur deux évaluations de risque fournies par les autorités nationales.

Ni le vert malachite ni le vert leucomalachite ne se sont avérés génotoxiques dans les essais traditionnels. Les recherches ont montré que le vert leucomalachite provoquait des mutations de la cII dans les cellules du foie de souris transgéniques femelles Big Blue B6C3F1. Les études ont montré que le vert malachite et le vert leucomalachite causaient la formation d'adduits à l'ADN. Le JECFA a conclu que le vert leucomalachite provoquait le cancer chez des souris femelles par un mécanisme génotoxique et que le vert malachite est facilement converti en vert leucomalachite, principalement par la microflore gastro-intestinale.

La soixante-dixième réunion du JECFA a également examiné l'exposition potentielle au vert leucomalachite et au vert malachite en combinaison et a établi une marge d'exposition entre 900 et 10 000 pour l'exposition aux résidus potentiellement cancérigènes chez les poissons traités avec du vert malachite, et de carcinogénicité (génotoxicité). Le JECFA a également mentionné qu'il avait convenu avec la soixante-quatrième réunion du JECFA que les marges d'exposition inférieures à 10 000 pour les contaminants génotoxiques et cancérigènes indiquaient un problème de santé.

Le JECFA a jugé inapproprié d'établir une DJA pour le vert malachite, et en réponse à la question du CCRVDF, il n'a pas approuvé l'administration du vert malachite aux animaux destinés à l'alimentation, en raison des propriétés génotoxiques et cancérigènes de son principal métabolite, le vert leucomalachite. Par conséquent, le JECFA n'a pas recommandé de LMR pour le vert malachite et pour le vert leucomalachite.

Le JECFA a évalué l'innocuité des résidus de vert malachite. Le JECFA a considéré que le vert malachite présentait un danger pour la santé à cause a) de la carcinogénicité et de la preuve d'un mécanisme génotoxique et b) d'une marge d'exposition insuffisante pour assurer la protection de la santé publique dans le cas de l'utilisation du vert malachite chez les poissons de taille commerciale. Le JECFA a conclu qu'il ne convenait pas d'établir de DJA ni de recommander de LMR; d'après l'information disponible, il n'a pas été possible d'établir de concentration dans l'aliment à un seuil au-dessous duquel l'exposition peut être jugée sans danger.

Mesures de gestion de risques recommandées

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur l'information scientifique disponible, les autorités compétentes devraient interdire la présence de résidus de vert malachite dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de vert malachite aux animaux producteurs d'aliments.