



PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDIC. VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Vingt-et-unième session

Minneapolis, Minnesota, États-Unis d'Amérique, du 26 au 30 août 2013

**QUESTIONS DÉCOULANT DE LA FAO/OMS ET DU COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS SUR LES
ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA)**

**REPONSES AUX QUESTIONS POSEES LORS DE LA 20^E SESSION DU CCRVDF AU COMITE MIXTE D'EXPERTS DES
ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA) AU SUJET DE L'EXTRAPOLATION DES LMR**

INTRODUCTION

1. Lors de sa 20^e session, qui s'est tenue à San Juan, Porto Rico, du 7 au 11 mai 2012, le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) a examiné un document de travail sur l'extrapolation des limites maximales de résidus (LMR) à d'autres espèces et à d'autres tissus (CX/RVDF 20/12/15). Après discussion, le CCRVDF a posé une série de questions au JECFA afin de savoir plus précisément si la monographie EHC 240 fournit des indications suffisantes pour permettre au JECFA d'élaborer un cadre scientifique pour l'extrapolation des LMR entre les espèces et les tissus. Le Secrétariat du JECFA a répondu qu'un groupe de travail électronique du JECFA serait convoqué pour « élaborer des critères minimaux pour l'information sur laquelle une extrapolation entre les animaux producteurs d'aliments et les denrées alimentaires pourrait être fondée ».

PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE CE DOCUMENT

2. Le Secrétariat du JECFA a engagé un consultant pour préparer un document de travail préliminaire afin d'examiner le contexte et de décrire les pratiques actuelles du JECFA en ce qui concerne l'extrapolation des LMR des espèces principales aux espèces secondaires, de revoir les directives publiées par d'autres sources et de préparer des réponses à chacune des questions provenant de la 20^e session du CCRVDF. Ce document de travail a ensuite été distribué à un groupe de travail électronique constitué d'experts du JECFA afin de recueillir des observations et de débattre de ce thème. Les neuf questions¹ transmises au JECFA par la 20^e session du CCRVDF sont énumérées ci-dessous, accompagnées des réponses à chaque question, tel que convenu par le groupe de travail électronique.

3. Le Secrétariat du JECFA a également présenté des observations, avec l'aide du groupe de travail électronique, en réponse à la demande² de conseils du JECFA sur l'avant-projet de la *Politique sur l'analyse des risques liés à l'extrapolation des LMR de médicaments vétérinaires à d'autres espèces et à d'autres tissus* et en réponse à la demande de conseils du JECFA³ sur le *Document de travail sur une politique pour l'établissement de LMR ou d'autres limites pour le miel* (CX/RVDF 20/12/14).

4. D'autres directives détaillées sur l'extrapolation seront élaborées par la 78^e session du JECFA en novembre 2013, notamment les critères minimaux concernant l'information sur laquelle une extrapolation entre les animaux producteurs d'aliments et les denrées alimentaires peut être basée.

RÉPONSES AUX NEUF « QUESTIONS DU PARAGRAPHE 156 ».

Question i : Le document EHC 240 ne définit pas le « profil métabolique comparable entre les espèces ». Le JECFA voudra éventuellement élaborer les critères décrits dans le document EHC 240 (p. ex. la définition précise des composés « métaboliquement comparables »)

5. Le concept de « profil métabolique comparable entre les espèces » implique que les mêmes principaux métabolites sont présents dans les deux espèces, et ce dans des proportions similaires.

¹Paragraphe 156 du RAP12/RVDF

²Paragraphe 157 du RAP12/RVDF

³Paragraphe 146 du RAP12/RVDF

Lorsqu'on compare les profils métaboliques sur le plan qualitatif, les mêmes principaux composés devraient figurer dans le profil métabolique. Il peut s'agir à la fois du composé parent (si disponible) et d'un ou plusieurs métabolites, y compris les résidus liés. Quantitativement, les composés doivent être présents dans des proportions similaires, dans des limites raisonnables qui reflètent l'incertitude de mesure et la variabilité biologique. À ce stade, le JECFA n'a pas établi de limites numériques précises pour la comparaison quantitative des profils métaboliques. Il procède encore à une interprétation au cas par cas, fondée sur les données fournies.

Question ii : Des directives sur les critères/hypothèses à utiliser pour les extrapolations, les données minimales requises pour soutenir ces extrapolations entre espèces physiologiquement apparentées et les extrapolations à d'autres espèces (non apparentées).

6. Lorsqu'on lui demande d'envisager l'extrapolation de LMR à une autre espèce, le JECFA doit composer avec des difficultés liées à l'usage approuvé du médicament, à la toxicologie des résidus de médicaments et aux calculs d'apport alimentaire, en se basant sur les LMR, qui servent à assurer la sécurité des consommateurs. Le JECFA prend en considération des facteurs tels que les suivants :

- Le JECFA fonde les recommandations de LMR sur l'utilisation autorisée des médicaments (GVP). Sans usage approuvé du médicament chez une espèce secondaire dans un État membre et en l'absence de l'étiquette ou de données équivalentes sur l'usage approuvé, le JECFA ne peut recommander de LMR pour le médicament dans les espèces secondaires.
- Le JECFA examine les demandes d'extrapolation de LMR à partir des espèces principales, que la 52^e réunion du JECFA a définie comme étant les bovins, les ovins, les porcins et les poulets, lorsque des LMR complètes ont été recommandées pour une ou plusieurs espèces principales. Le JECFA n'envisage généralement pas l'extrapolation de LMR d'une espèce principale à une espèce secondaire lorsqu'il dispose uniquement de LMR provisoires recommandées pour les principales espèces.
- Il ne devrait y avoir aucune présence de métabolites ou de résidus liés dont la toxicité est inconnue dans les espèces secondaires si les mêmes substances ne sont pas présentes dans les principales espèces. Le métabolisme comparatif entre des espèces secondaires et principales peut être attesté dans des publications scientifiques, à partir de tests limités effectués sur un nombre minimal d'animaux de laboratoire ou par le biais de méthodes *in vitro*, tel que décrit dans les directives de la VICH.
- Lorsque le résidu marqueur est le seul résidu suscitant des craintes d'ordre toxicologique, il n'est pas nécessaire de considérer le total des résidus dans les estimations d'apport alimentaire, ce qui permet d'éliminer un des facteurs à considérer pour l'extrapolation des LMR. Toutefois, lorsque le résidu total suscite des craintes d'ordre toxicologique, il faut alors tenir compte du rapport entre le marqueur et le total de résidus (ratio M/T).
- Si les conditions d'utilisation sont identiques ou équivalentes dans les deux espèces, il est alors possible de déduire des profils d'épuisement similaires à partir de données pharmacocinétiques restreintes et de données sur le métabolisme et (ou) l'épuisement. Si des différences pharmacocinétiques sont observées entre les deux espèces et que les données des tests d'épuisement sont très limitées ou si les conditions d'utilisation diffèrent considérablement entre les deux espèces, les données disponibles pourraient être jugées insuffisantes pour justifier une extrapolation, ce qui nécessitera de présenter des données supplémentaires pour permettre de recommander des LMR pour les espèces secondaires.
- En cas d'obtention de données provenant d'une étude complète des résidus dans des espèces secondaires, les LMR sont calculées à partir de ces données, ce qui donne la possibilité d'élargir des LMR déjà fixées pour une espèce principale à des espèces mineures. Ce processus n'implique aucune extrapolation.
- Les quantités relatives des articles du panier de provisions utilisées dans le calcul de l'apport sont actuellement considérées comme étant représentatives pour la majorité des consommateurs et devraient en fait fournir une estimation généreuse de la quantité de nourriture ingérée quotidiennement par la plupart des consommateurs typiques. Le JECFA tient compte d'autres solutions dans les calculs actuels de l'apport alimentaire, mais il applique actuellement le même panier de provisions aux aliments provenant de toutes les espèces, en utilisant les LMR pour chaque article du panier de provisions qui donnent l'estimation de la dose la plus élevée.
- Une méthode d'analyse doit être disponible pour assurer le contrôle des résidus de médicaments dans les espèces secondaires. De préférence, une méthode devrait avoir été validée pour les articles du panier alimentaire provenant des espèces secondaires, mais il peut arriver que les experts du JECFA soient convaincus qu'une méthode validée pour des articles du panier de provisions provenant d'une espèce principale devrait s'appliquer aux mêmes articles alimentaires provenant d'espèces secondaires.

7. La quantité et la qualité des données dont dispose le JECFA lors de l'examen des demandes d'extrapolation de LMR d'une espèce principale à une espèce secondaire varient grandement, et cela nécessite habituellement des délibérations et l'application d'un jugement d'expert au cas par cas pour déterminer si les données provenant de toutes les sources sont suffisantes pour justifier l'extrapolation. Il importe donc que toutes les données disponibles concernant l'usage approuvé et les résidus liés à cet usage chez une espèce secondaire soient fournies au JECFA.

Question iii : La possibilité d'élargir l'extrapolation faite par le JECFA de la même manière qu'il est permis selon les lignes directrices de l'UE.

- a) La monographie EHC 240 ne permet pas d'extrapoler les LMR de muscle de salmonidés aux autres espèces de poissons à nageoires, alors que cela est possible avec les directives de l'UE. Le JECFA devrait envisager d'extrapoler les LMR entre diverses espèces de poisson. Si les données requises pour appuyer une telle extrapolation de LMR ne sont pas disponibles, quels autres travaux seront-ils nécessaires?**

Le JECFA doit d'abord recevoir l'information pour confirmer qu'il existe déjà dans l'État membre une homologation pour l'usage du médicament dans les espèces de poisson à partir desquelles l'extrapolation des LMR est demandée. Cette information doit notamment comprendre une étiquette ou un énoncé des conditions d'utilisation approuvées (GVP). Les conditions d'utilisation approuvées (GVP) peuvent varier selon les espèces de poisson et la région. Toutefois, la température de l'eau à laquelle un produit est utilisé pour traiter les poissons et à laquelle les études de résidus ont été menées sont les principaux facteurs qui influencent la recommandation de LMR pour les poissons. Il peut en résulter que différentes LMR sont recommandées pour les différentes espèces, d'après la GVP établie pour l'usage du médicament dans une ou plusieurs espèces de poisson dans un ou plusieurs États membres.

- b) La possibilité d'extrapoler les LMR à toutes les espèces productrices d'aliments lorsque les LMR établies dans trois différentes « catégories » d'espèces principales (ruminants, porcs et poulets) sont similaires.**

Le JECFA doit recevoir la preuve de l'utilisation approuvée du médicament (GVP) dans un État membre pour toutes les espèces productrices d'aliments pour lesquels l'extrapolation des LMR est demandée. Étant donné que les données disponibles aux fins d'examen diffèrent pour chaque composé et chaque espèce envisagée pour l'extrapolation, le JECFA considère que l'examen au cas par cas est plus approprié qu'une politique globale applicable dans tous les cas.

Question iv : La possibilité que le JECFA examine des données sur le métabolisme et la pharmacocinétique des espèces non productrices d'aliments (comme les animaux de laboratoire et les êtres humains) en plus des données fournies pour les principales espèces élevées pour la consommation. Cette façon de faire permettrait de fournir d'autres preuves de l'existence d'un tronc commun pour le métabolisme d'un composé donné chez les mammifères, et pourrait servir à justifier l'extrapolation des LMR pour ce composé à toutes les espèces de mammifères. Le JECFA voudra aussi éventuellement examiner l'utilisation de modèles métaboliques in vitro pour certains composés.

Le JECFA inclut généralement toutes les données métaboliques et pharmacocinétiques disponibles pour les animaux de laboratoire et les humains lors de l'évaluation d'un médicament. Les exigences d'une évaluation toxicologique par le JECFA comprennent la conduite de tests de toxicité aiguë et chronique sur des animaux de laboratoire. Les données générées lors de tests in vitro ont également servi de source d'information sur le métabolisme comparatif dans l'examen d'un certain nombre de composés par le JECFA. La prépondérance de l'information, notamment le métabolisme et les études pharmacocinétiques chez des animaux de laboratoire ainsi que les données provenant de l'utilisation chez l'homme, a été utilisée pour recommander des LMR dans une ou plusieurs espèces pour certains composés, en particulier ceux qui sont utilisés depuis longtemps tant en médecine humaine que vétérinaire.

Question v : Il est entendu que l'extrapolation des LMR serait basée sur les principes d'évaluation des risques. Il conviendrait notamment de se demander s'il serait possible d'atténuer suffisamment le risque dû aux incertitudes entourant l'extrapolation de LMR à une nouvelle espèce en tenant compte du niveau probablement inférieur d'exposition aux résidus dans les tissus des espèces réceptrices de l'extrapolation (p. ex. les tissus des espèces secondaires sont consommés plus rarement et en plus petites quantités) et de l'adéquation des facteurs de sécurité inhérents à l'établissement des LMR.

Le JECFA a toujours adopté une approche prudente pour l'estimation de l'exposition chronique basée sur l'apport alimentaire. Il a notamment utilisé les facteurs de consommation adoptés par la 34^e réunion du Comité et confirmés suite à l'examen des données fournies par les gouvernements membres de la

Commission du Codex Alimentarius à la 40^e réunion du JECFA. Une version préliminaire du rapport de la réunion conjointe FAO/OMS d'experts sur les méthodes d'évaluation de l'exposition alimentaire aux résidus de médicaments vétérinaires, publié suite à une demande de la FAO et de l'OMS émanant des 18^e et 19^e réunions du CCRVDF, a été examiné à la 75^e réunion du JECFA. Le JECFA a décidé qu'il examinerait plus avant les modèles d'exposition alimentaires proposés dans le rapport de la Réunion d'experts lors de prochaines réunions, de même que des exemples concrets issus des nouveaux modèles.

Une préoccupation majeure émane du fait que les facteurs de consommation utilisés pour établir les estimations d'exposition devraient refléter la consommation alimentaire par ce qu'on appelle des consommateurs « de haut niveau », généralement ceux qui tombent dans le 97,5^e centile au chapitre de l'ingestion d'aliments. En outre, la Réunion d'experts a observé qu'il n'existait actuellement « pas suffisamment de données provenant de différentes régions du monde pour justifier une approche alimentaire régionale ». Présentement, lorsque des LMR différentes sont recommandées pour chaque espèce, le JECFA adopte une approche prudente et fonde les calculs d'apport sur la plus haute ingestion potentielle de résidus associée à une LMR recommandée pour tous les tissus, toutes espèces confondues. Il est peut-être actuellement prématuré d'indiquer comment les principes d'évaluation des risques pourraient être appliqués à l'extrapolation des LMR à l'aide des nouveaux modèles alimentaires. Cependant, la question soulevée fait partie des considérations en cours et sera résolue dans les éventuellement changements apportés aux approches sur les estimations d'exposition alimentaire que le JECFA pourrait adopter à l'avenir.

Question vi du CCRVDF : La possibilité que l'extrapolation tienne compte des LMR groupées pour les composés thérapeutiquement ou chimiquement apparentés. Il pourrait s'avérer nécessaire de mettre au point des démarches plus sophistiquées (p. ex., approches prédictives utilisant le rapport structure-activité ou outils in silico pour prédire les propriétés ADME) pour une utilisation de routine).

Dans le passé, le JECFA a examiné et recommandé des LMR groupées pour les composés thérapeutiquement ou chimiquement apparentés, lorsque la situation s'y prêtait. Par exemple, les composés apparentés que sont le fébantel, le fenbendazole et l'oxfendazole, qui produisent des métabolites communs, sont assortis d'une LMR groupée et partagent le même résidu marqueur. La 58^e réunion du JECFA a recommandé des LMR communes pour les résidus de streptomycine et de dihydrostreptomycine, ainsi que des LMR groupées pour les résidus de chlortétracycline, d'oxytétracycline et de tétracycline. Dans chacun de ces cas, la DJA était également groupée. Le JECFA continuera d'examiner et de recommander des DJA et des LMR groupées pour des produits chimiques qui sont thérapeutiquement ou chimiquement proches et qui présentent un profil toxicologique semblable, et il harmonisera les recommandations de LMR pour les espèces où les données indiquent qu'une telle approche convient.

Le JECFA continue également d'évaluer la possibilité de mettre au point des approches telles que l'utilisation des tests in silico et in vitro pour l'étude de l'adsorption, du métabolisme, de l'excrétion et de la distribution (ADME) et d'utiliser les données de ces études, lorsqu'elles sont disponibles. Par exemple, la 75^e réunion du JECFA a tenu compte des données provenant des études in silico lors de l'évaluation toxicologique du derquantel. Cependant, il faut user de prudence dans l'interprétation des données, car les études in vitro peuvent produire des profils métaboliques très différents des expériences in vivo, du fait des variations dans les conditions expérimentales qui pourraient avoir une influence notable sur le métabolisme observé.

Question vii du CCRVDF : L'éventualité d'extrapoler les LMR des espèces d'animaux terrestres aux poissons.

Le JECFA a recommandé des LMR dans les poissons sans avoir reçu de données sur le métabolisme, en dehors des espèces terrestres, mais il s'est habituellement basé sur les données disponibles concernant l'élimination des résidus. Ces situations se rapprochent donc davantage de l'élargissement des LMR dans le but d'inclure des espèces de poissons, que de l'extrapolation. Le JECFA tiendra compte de l'élargissement ou de l'extrapolation des LMR à partir d'espèces terrestres aux poissons lorsque des données appropriées seront disponibles pour étayer ces recommandations, par exemple un niveau commun de réaction allergique à un résidu ou la disponibilité de données suffisantes sur les résidus dans une espèce de poisson. Une telle extrapolation ou l'élargissement des LMR sont considérés au cas par cas, et cela nécessite d'abord de disposer de la preuve d'une utilisation approuvée du médicament dans une ou plusieurs espèces de poisson dans un État membre, avec de l'information sur la nature des résidus décelés dans une espèce représentative de poisson pour laquelle l'utilisation a été approuvée.

Question viii du CCRVDF : L'éventualité d'extrapoler des LMR au miel en utilisant la limite de résidus la plus prudente à partir de tissus d'animaux terrestres et en appliquant un coefficient approprié pour tenir compte des incertitudes (rapport RM/RT de 2:1, déplétion possiblement lente des résidus, à part une certaine dégradation dans le miel, etc.) liées à l'extrapolation, et en ajustant les valeurs de consommation alimentaire.

Il est écrit dans la monographie 240 EHC qu'« il n'est pas opportun d'envisager le miel comme candidat à l'élargissement des LMR d'une espèce à l'autre en raison de la difficulté d'extrapoler des LMR à partir de mammifères, d'oiseaux ou de poissons aux abeilles, les procédures de traitement n'étant pas comparables. » Les procédures d'établissement de LMR pour l'utilisation de médicaments vétérinaires dans la production de miel ont été débattues à la 70^e réunion du JECFA, lequel a fait un certain nombre de recommandations concernant les approches possibles d'établissement de ces LMR. Les facteurs à considérer comprennent le fait que le résidu marqueur identifié pour la surveillance des résidus d'un médicament utilisé dans le traitement des animaux convient ou non au contrôle des résidus dans le miel et à la nature des résidus décelés dans le miel. Il n'existe généralement pas de voie métabolique dans le miel, mais il peut se produire une dégradation ou une dilution des résidus.

Le JECFA fonde ses recommandations de LMR sur les données de résidus produites dans des conditions d'utilisation autorisée des médicaments dans un ou plusieurs États membres. Un facteur déterminante dans l'établissement de LMR pour le miel tient au fait que la LMR doit être conforme aux bonnes pratiques apicoles, c'est à dire que la LMR doit être suffisamment élevée pour éviter la présence de résidus découlant de l'usage de médicaments non conforme aux directives de l'étiquette sur le terrain (utilisation autorisée des médicaments), mais pas assez élevée pour permettre l'usage du médicament sans respecter le délai de rétractation requis en vertu de l'utilisation autorisée des médicaments. L'établissement des LMR pour le miel par une certaine forme d'extrapolation à partir de LMR déjà établies pour les tissus, le lait ou les œufs, en l'absence de données de déplétion des résidus dans le miel, présente le risque que des LMR soient établies alors qu'elles sont incompatibles avec l'usage approuvé et ne peuvent donc pas être applicable sur le plan pratique.

Il serait donc prudent d'attendre les résultats d'un examen mené lors d'une future réunion JECFA suite à une demande d'établissement de LMR pour un médicament vétérinaire utilisé dans le miel, à quel moment il serait possible d'évaluer l'application pratique des principes débattus à la 70^e réunion du JECFA et par le groupe de travail du CCRVDF.

Question ix du CCRVDF : L'éventualité que le JECFA évalue la faisabilité des extrapolations inter-tissulaires au sein de la même espèce. Toutefois, en raison de l'expérience limitée dans ce domaine, cela pourrait s'avérer difficile sur le plan scientifique.

Il n'existe actuellement aucun fondement scientifique qui semble justifier l'extrapolation des LMR entre différents tissus d'une espèce, en l'absence de données sur les concentrations relatives des résidus trouvés dans les divers tissus. Par conséquent, rares sont les situations où l'extrapolation entre tissus au sein d'une même espèce peut être envisagée, par exemple lorsque le seuil de réaction allergique ou de dose de référence aiguë sont identiques pour tous les tissus. La situation où aucun résidu de médicament ne peut être décelé dans au moins deux tissus fournit l'exemple le plus parlant de différents tissus partageant des LMR recommandées par le JECFA pour la même espèce. Dans pareille situation, le JECFA fonde ses recommandations de LMR sur la limite de quantification (LQ) de la méthode analytique (2xLOQ), pourvu que la méthode soit considérée comme ayant une LQ suffisamment faible pour assurer que les concentrations de tous les résidus sont effectivement très basses. La même LMR peut alors être attribuée à plusieurs tissus. S'il est vrai que plusieurs publications parues dans des revues scientifiques évaluées par les pairs ont traité des approches de modélisation, à partir de données restreintes, de la distribution des résidus dans les divers tissus ou liquides, les modèles ainsi conçus n'ont pas encore été validés au point où les autorités compétentes (ou le JECFA) pourraient les appliquer systématiquement à l'extrapolation des LMR à divers tissus au sein d'une même espèce.