



Organisation des Nations  
Unies pour l'alimentation  
et l'agriculture



Organisation  
mondiale de la Santé

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie - Tél: (+39) 06 57051 - Fax: (+39) 06 5705 4593 - E-mail: [codex@fao.org](mailto:codex@fao.org) - [www.codexalimentarius.org](http://www.codexalimentarius.org)

Point 6 de l'ordre du jour

CX/RVDF 13/21/6

Avril 2013

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

Vingt-et-unième session

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

**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 PRÉOCCUPATIONS SPÉCIFIQUES LIÉES À LA SANTÉ DE L'HOMME  
(N10-2012)**

(Rapport du Groupe de travail électronique du CCRVDF sur les recommandations en matière de gestion des risques liés aux résidus de médicaments vétérinaires pour lesquels aucune DJA et/ou LMR n'a été recommandée par le JECFA en raison de préoccupations particulières pour la santé humaine)

Les gouvernements et les organisations internationales qui souhaitent formuler des observations sur l'Avant-projet de recommandations sur la gestion des risques (voir Annexe 1) sont invités à le faire **au plus tard le 30 Juin 2013** comme suit : Les observations devront être transmises, par courrier électronique de préférence, au U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service - US Department of Agriculture, Room 4861 South Building, 14<sup>th</sup> Independence Ave., SW - Washington, DC, 20250 États-Unis; adresse électronique: [CCRVDf-USSEC@fsis.usda.gov](mailto:CCRVDf-USSEC@fsis.usda.gov), avec copie au Secrétaire, Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie; adresse électronique : [Codex@fao.org](mailto:codex@fao.org).

***Veillez noter que seules les observations écrites présentées avant la date limite indiquée ci-dessus seront compilées, traduites et mises à la disposition des autres membres avant la tenue de la 21<sup>e</sup> session du CCRVDF.***

**Format de présentation des observations** : Afin de faciliter la compilation des observations et la préparation des documents d'observations, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont priés de soumettre leurs observations selon les directives décrites à l'Annexe 2 du présent document.

## Généralités

1. Dans la foulée du débat sur les recommandations au sujet de la gestion des risques dus aux médicaments vétérinaires pour lesquels aucune DJA et/ou LMR n'a été recommandée par le JECFA en raison de préoccupations particulières liées à la santé humaine, lors de sa plus récente session (20<sup>e</sup>), tenue à San Juan (Puerto Rico), du 7 au 11 mai 2012, le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) a décidé de former un groupe de travail électronique, dirigé par l'Union européenne, ouvert à tous les membres et aux observateurs et communiquant en anglais seulement afin de :

- Formuler de nouvelles recommandations en gestion de risques pour le **carbadox, les deux nitrofuranes (furazolidone et nitrofurale), la chlorpromazine, les stilbènes, l'olaquinox et les quatre nitroimidazoles (dimétridazole, ipronidazole, métronidazole et ronidazole)** pour distribution et recueil d'observations à l'étape 3, puis examen à la prochaine session, en attendant l'approbation des nouveaux travaux par la Commission<sup>1 2</sup>;
- Passer en revue les évaluations du JECFA lors de l'élaboration des recommandations susmentionnés; si le GT découvre l'existence de données additionnelles, il demandera au JECFA, par l'intermédiaire du CCRVDF, d'évaluer ces données<sup>3</sup>.

2. La 35<sup>e</sup> session de la Commission du Codex Alimentarius a approuvé les nouveaux travaux.

<sup>1</sup> REP12/RVDF - paragraphe 137

<sup>2</sup> REP12/CAC - Appendice VI

<sup>3</sup> REP12/RVDF - paragraphe 138

### Considérations

3. Pour chacune des substances mentionnées dans ce mandat, le GT-e a préparé une brève description du composé, un résumé des conclusions du JECFA<sup>4</sup> et des recommandations concernant les mesures de gestion de risques appropriées. Les résultats de ces travaux sont présentés dans l'Annexe ci-jointe.

4. Pour formuler les recommandations de gestion des risques, le groupe de travail électronique a pris comme point de départ le texte adopté lors de la 20<sup>e</sup> session du CCRVDF<sup>5</sup> pour le chloramphénicol et le vert malachite, lequel texte a été diffusé pour recueillir des observations à l'étape 3 (CL 2012/23-RVDF) :

*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 du composé XXX dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de vert malachite aux animaux producteurs d'aliments. »*

5. La majorité des participants du GTe a approuvé ce texte à titre de recommandation de gestion des risques pour toutes les substances actuellement examinées. Ils ont estimé qu'une recommandation claire, nette et scientifiquement fondée permettant de gérer efficacement les risques sanitaires posés par ces substances bénéficierait à tous les membres du Codex. Les justifications suivantes ont été invoquées à l'appui de ce point de vue :

- a) Les causes les plus fréquentes des problèmes liés à la santé humaine cernés par le JECFA sont la génotoxicité et la cancérogénicité. La présence dans les médicaments vétérinaires de substances qui sont à la fois génotoxiques et cancérogènes ne devrait pas être considérée comme acceptable. La raison en est qu'il existe peut-être pour de telles substances une dose seuil au-dessous de laquelle aucun effet néfaste ne devrait se produire, alors qu'en réalité il existe un certain degré de risque possible, peu importe le niveau d'exposition. Ce principe a été confirmé récemment dans la publication conjointe de la FAO et de l'OMS *Environmental Health Criteria 240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food*<sup>6</sup>. Il est donc scientifiquement justifié et logique de recommander que ces substances ne devraient pas entrer dans la chaîne alimentaire parce qu'il est impossible d'exclure la possibilité de risques pour la santé, même à des concentrations très faibles.
- b) Il serait justifié et nettement préférable de formuler le texte sur la gestion des risques comme suit : « *Le composé XXX ne doit pas être administré à des animaux producteurs de denrées alimentaires* ». Cependant, par souci de compromis, le texte convenu à la 20<sup>e</sup> session du CCRVDF (« *Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de XXX aux animaux producteurs d'aliments.* ») est jugé suffisant pour gérer les risques pour la santé posés par les substances sur lesquelles se penche le GTe.
- c) Il importe au plus haut point que les gouvernements disposent de directives claires, compte tenu du volume des échanges commerciaux de viande et de fruits de mer, et du fait que les autorités compétentes effectuent rarement des tests de dépistage de résidus dans les aliments importés. Ainsi, les mesures de surveillance prises pour surveiller l'usage des médicaments dans le pays d'origine jouent un rôle essentiel dans la protection efficace des consommateurs contre la présence de résidus de médicaments toxiques dans les viandes et les fruits de mer. Ces mesures de contrôle protègent à la fois les consommateurs du pays d'origine et les consommateurs des pays importateurs. Dans ces situations, il est essentiel de transmettre aux autorités nationales un texte clair et net pour régir l'usage de tous les médicaments examinés par le GTe.
- d) Certaines des substances qui sont génotoxiques se transforment en métabolites eux-mêmes génotoxiques. Lorsqu'une substance n'a pas été assortie d'une DJA ou d'une LMR, il est rare d'établir un résidu marqueur pertinent. Les métabolites peuvent se dissiper plus lentement que la molécule mère dans l'organisme animal. C'est pourquoi la surveillance des résidus de substances toxiques ne donne pas toujours un portrait juste de la substance, car les métabolites se dissipent souvent plus lentement que la molécule mère. Raison de plus donc pour recommander de ne pas administrer ces substances aux animaux producteurs de denrées alimentaires, car les connaissances sur les métabolites des résidus et sur les méthodes d'analyse font souvent défaut.
- e) La même recommandation de gestion des risques devrait s'appliquer aussi au métronidazole, bien que le JECFA n'ait pas évalué cette substance. La raison en est que le métronidazole fait partie du groupe des nitroimidazoles (dimétridazole, ipronidazole, le métronidazole et ronidazole), qui agissent tous de la même manière, à savoir par une réduction partielle du groupe nitro. Ces substances ont toutes des

<sup>4</sup> Les rapports et les monographies complètes du JECFA sont publiés au <http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/en/index.html>

<sup>5</sup> REP12/RVDF - paragraphe 135

<sup>6</sup> <http://www.who.int/ipcs/food/principles/en/index.html>

propriétés mutagènes *in vitro* et certaines en ont également *in vivo*. Elles provoquent des tumeurs et des changements néoplasiques dans les poumons des rats. En outre, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que le métronidazole était cancérigène chez les animaux<sup>7</sup>.

- f) Pour certaines des substances actuellement examinées par le GTe, le JECFA a cerné un risque pour la santé humaine, mais ne les a pas évaluées pour cause de données incomplètes ou insuffisantes. Cette situation est prévue dans le Manuel de procédure du Codex, sous *Principes de travail pour l'analyse des risques destinés à être appliqués dans le cadre du Codex Alimentarius*, où on recommande que « la Commission du Codex Alimentarius ne devrait pas procéder à l'élaboration d'une norme, mais devrait envisager d'élaborer un texte apparenté, par exemple un code d'usages, à condition que ce texte s'appuie sur les preuves scientifiques disponibles. » La recommandation de gestion des risques proposée est appuyée par les preuves scientifiques disponibles; elle respecte donc les Principes de travail pour l'analyse des risques.

6. Un faible nombre de participants du GTe trouvaient que le texte sur la gestion des risques adopté lors de la 20<sup>e</sup> session du CCRVDF ne convenait pas. À leur avis, les recommandations de gestion des risques proposées devraient être adaptées en fonction des données scientifiques disponibles, ce qui influencerait le résultat des évaluations du JECFA; cela se traduirait par des recommandations claires, nettes et scientifiquement fondées qui permettraient de gérer efficacement les risques sanitaires présentés par ces substances, dans l'intérêt de tous les membres du Codex. Ces membres ont donc suggéré que la situation propre à chaque substance devrait se traduire par du texte correctement adapté et, le cas échéant, par des recommandations de gestion des risques également adaptées. À leur avis, la prévention de l'usage d'une substance donnée chez les animaux producteurs d'alimentaires n'était qu'une des mesures de gestion de risques possibles, et un texte allant dans ce sens permettrait aux membres du Codex de choisir une ou plusieurs mesures de gestion des risques appropriées en fonction de la situation propre à leur pays. Ces membres ont souligné que :

- a) Dans le cas de plusieurs substances débattues par le GTe, s'il est vrai que le JECFA a cerné des risques de toxicité potentielle et des problèmes potentiels pour la santé humaine, ce dernier a clairement indiqué que la raison pour laquelle aucune DJA et/ou LMR n'avait été recommandée était qu'il avait identifié la nécessité de recueillir des données additionnelles pour l'évaluation des risques et que ces données ne lui avaient pas été fournies. Dans deux cas, le JECFA était suffisamment sûr des résultats de l'évaluation pour recommander une DJA temporaire applicable aux résidus de médicaments, mais il a néanmoins demandé certaines données supplémentaires. Dans ces deux cas, le JECFA a retiré la DJA temporaire parce que les données requises n'étaient pas disponibles. Le JECFA n'a pas retiré la DJA temporaire parce qu'elle était erronée, voire dangereuse, mais plutôt parce qu'il ne disposait pas des données nécessaires pour établir une exposition alimentaire quotidienne fondée sur des valeurs concrètes plutôt que sur des hypothèses et des projections scientifiques raisonnables. Dans ces cas-là, la situation est nettement différente des cas où les données fournies étaient suffisantes (comme pour le chloramphénicol ou le vert de malachite), si bien que le JECFA a déterminé que la DJA ne convenait pas et qu'il ne pouvait pas recommander de LMR à cause de préoccupations particulières liées à la santé humaine.
- b) En tant qu'organe chargé de la gestion de risques, le CCRVDF devrait examiner avec soin les recommandations de gestion de risques qui conviennent lorsque l'évaluation du risque n'a pu être réalisée faute de données suffisantes, mais il devrait néanmoins reconnaître les risques cernés par le JECFA qui présentent un risque potentiel pour les consommateurs.
- c) Il est important de reconnaître que les entreprises pharmaceutiques sont peu intéressées à soumettre à l'évaluation du JECFA des données se rapportant à des nouveaux médicaments vétérinaires, compte tenu de la possibilité que le JECFA réponde que les données sont insuffisantes pour évaluer le risque (et donc qu'il est impossible d'établir une DJA et de recommander des LMR); c'est la même chose que lorsque le JECFA conclut d'après une évaluation complète, que des préoccupations spécifiques touchant la santé humaine l'empêchent d'établir une DJA ou de recommander des LMR. Pourtant, l'organe chargé de la gestion de risques doit reconnaître qu'il en sait plus sur les risques potentiels, même après l'évaluation de données insuffisantes, que si aucune évaluation n'avait été réalisée. Par conséquent, même s'il peut être acceptable de recommander aux autorités compétentes d'empêcher la présence de résidus dans le cas d'un médicament non assorti de données suffisantes, alors que des problèmes potentiels pour la santé humaine ont été identifiés, cette recommandation devrait être fournie dans le contexte approprié. Dans de telles circonstances, les autorités compétentes portent un plus grand fardeau en considérant les risques et les avantages de l'utilisation du médicament vétérinaire et en envisageant un plus large éventail d'options de gestion des risques.

<sup>7</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7-110.pdf>

- d) Ni le Codex ni l'OMS via l'Accord SPS ne laissent supposer que les aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires non évalués selon des normes internationales ne peuvent pas être commercialisés à l'échelle internationale ou qu'ils ne devraient pas l'être. Au contraire, ces organismes soulignent qu'il incombe aux autorités nationales d'examiner l'information disponible et de prendre des mesures pour protéger les consommateurs.
- e) Les autorités nationales qui cherchent à élaborer leurs propres stratégies de gestion des risques peuvent tirer parti de l'expertise scientifique du JECFA ainsi que l'expertise en gestion de risques du Codex, pour les substances actuellement étudiées par le GTe, à l'exception du métronidazole, que le JECFA n'a pas évalué faute de données.
- f) Les rôles du JECFA à titre d'organisme principal chargé d'évaluer les risques pour le compte du Codex, et le rôle du Codex, soit d'élaborer des recommandations de gestion des risques pour assurer la protection des consommateurs, sans être plus restrictives que nécessaire, et le rôle des autorités nationales à titre de gestionnaires de risques ultimes responsables d'appliquer les recommandations du Codex dans leur propre cadre législatif, devraient être respectés. Les *Principes de travail pour l'analyse des risques appliqués par les gouvernements* ([CAC/GL 62-2007](#)) visent à fournir aux autorités nationales une perspective équilibrée en matière de gestion de risques. La directive, qui rappelle l'objectif principal (la protection de la santé des consommateurs, paragraphe 30), met aussi en exergue la nécessité d'examiner l'éventail complet des options de gestion de risques et de recommander de ne pas formuler des options plus restrictives que nécessaire pour le commerce international lors de l'examen des options de gestion de risques servant aussi à assurer la protection de la santé publique (paragraphe 38).

### **Recommandations**

7. Deux options sont proposées dans l'Annexe au sujet des mesures de gestion de risques recommandées pour chaque substance que le CCRVDF doit examiner. L'option A obtient la faveur de la majorité des membres du GTe et l'option B obtient la faveur d'une minorité de membres.

8. Le GTe n'a pas cerné de données supplémentaires sur une ou l'autre des substances en cours d'examen, de sorte qu'aucune recommandation n'a été faite au sujet de la réalisation d'autres évaluations par le JECFA.

**AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES POUR LES  
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES POUR LESQUELS AUCUNE DJA ET/OU LMR N'A ÉTÉ  
RECOMMANDÉE PAR LE JECFA EN RAISON DE PRÉOCCUPATIONS SPÉCIFIQUES LIÉES À LA  
SANTÉ DE L'HOMME**

-----  
**AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DE RISQUES POUR LE CARBADOX**

**N10-2012 (c)**

(à l'étape 3 de la procédure)

Le Carbadox est un antibiotique à base de quinoxaline utilisé comme additif dans la ration des porcs pour favoriser la croissance et comme médicament antibactérien pour la prévention de la dysenterie chez les porcs.

**Évaluation du JECFA**

36<sup>e</sup> (1990) et 60<sup>e</sup> (2003) réunions du JECFA

Le Carbadox a été évalué pour la première fois à la 36<sup>e</sup> réunion du JECFA; il s'agissait alors d'examiner les données toxicologiques et les données sur les résidus. Il s'est avéré que le Carbadox était génotoxique et cancérigène; le JECFA a trouvé que le métabolite désoxycarbadox était cancérigène, tandis que les métabolites méthyl carbazate et quinoxaline 2-acide carboxylique (LCQ) ne l'étaient pas. Il a établi que l'hydrazine, un métabolite probable du Carbadox, était génotoxique et cancérigène. En raison de la nature génotoxique et cancérigène du Carbadox et de certains de ses métabolites, le JECFA n'a pas pu établir de DJA pour cette substance.

D'après les données provenant d'études sur la toxicité du QCA et sur le métabolisme et la déplétion du carbadox, et d'après la nature des composés libérés par les résidus liés, le JECFA a conclu que les résidus résultant de l'utilisation du carbadox chez les porcs étaient acceptables, pourvu que les résidus de QCA soient inférieurs à 0,03 mg/kg dans le foie de porc et de 0,005 mg/kg dans les muscles de porc. En-deçà de ces concentrations de QCA, les résidus cancérigènes n'étaient pas décelables. Par conséquent, le JECFA a recommandé des LMR de 0,03 mg/kg dans le foie et de 0,005 mg/kg dans les muscles de porc mesurés sous forme de QCA.

La 60<sup>e</sup> réunion du JECFA a confirmé la conclusion de la 36<sup>e</sup> réunion du JECFA, soit que le carbadox et ses métabolites devraient être considérés comme des cancérigènes agissant selon un mécanisme génotoxique, et qu'il serait donc inapproprié d'établir une DJA. Après avoir examiné les nouvelles études de toxicologie et les études sur la présence de résidus, la 60<sup>e</sup> réunion du JECFA a conclu que les résidus cancérigènes, en particulier le désoxycarbadox, sont présents dans les tissus comestibles et ont une persistance relativement longue, ce qui n'avait pas été découvert auparavant. Les nouvelles études montraient que le désoxycarbadox est encore présent dans le foie lorsque les concentrations de QCA ont atteint les LMR recommandées par la 36<sup>e</sup> réunion du JECFA. La 60<sup>e</sup> réunion du JECFA n'a pas pu déterminer la quantité de résidus de carbadox et de ses métabolites dans les aliments qui présentait un risque acceptable pour les consommateurs; par conséquent les LMR recommandées par la 36<sup>e</sup> réunion du JECFA ont été retirées.

**Mesures de gestion de risques recommandées**

Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de carbadox 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 du carbadox dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de carbadox aux animaux producteurs d'aliments.

Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de carbadox 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 du carbadox dans les aliments. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration du carbadox aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES POUR LE FURAZOLIDONE

### N10-2012 (d)

(à l'étape 3 de la procédure)

Le furazolidone fait partie du groupe des nitrofuranes, des substances antimicrobiennes utilisées par le passé à des fins thérapeutiques et prophylactiques chez plusieurs espèces, notamment les porcs, les volailles et les bovins producteurs d'aliments.

#### **Évaluation du JECFA**

40<sup>e</sup> réunion du JECFA (1992)

Le furazolidone a été évalué d'après des données sur la pharmacodynamique, la pharmacocinétique, la métabolique, la toxicité aiguë et à court terme, la cancérogénicité, la génotoxicité, la reproduction et la tératogénicité ainsi que d'après des études sur la fonction endocrinienne et des études cliniques chez l'homme.

Le JECFA a conclu que le furazolidone était un cancérigène génotoxique. Aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'a été observée.

En raison du métabolisme rapide du furazolidone, le JECFA a aussi tenu compte de la génotoxicité des métabolites. Bien que de nombreux métabolites postulés n'avaient pas d'effet de génotoxicité, il n'y avait pas assez d'information sur la présence et la libération de métabolites dans les tissus comestibles ni sur la caractérisation toxicologique des composés provenant de résidus liés. En raison de la nature génotoxique et cancérigène du furazolidone et du manque de données sur les métabolites, le JECFA a conclu qu'il lui était impossible d'établir de DJA pour cette substance. Le JECFA a demandé des renseignements détaillés sur la nature, la quantité et la toxicité des métabolites du furazolidone, y compris des résidus liés, avant de procéder à un examen plus poussé de ce composé. Pour ces raisons, aucune LMR n'a été recommandée.

#### **Mesures de gestion de risques recommandées**

##### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de furazolidone 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 ce composé dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration du furazolidone aux animaux producteurs d'aliments.

##### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de furazolidone 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 ce composé dans les aliments. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration du furazolidone aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES POUR LE NITROFURAL N10-2012 (e)

(à l'étape 3 de la procédure)

Le nitrofurural fait partie du groupe des nitrofuranes, des substances antimicrobiennes utilisées par le passé à des fins thérapeutiques et prophylactiques chez plusieurs espèces, notamment les porcs, les volailles et les bovins producteurs d'aliments.

### Évaluation du JECFA

40<sup>e</sup> réunion du JECFA (1992)

Le nitrofurural (nitrofurazone) a été évalué d'après les études sur la toxicité, la tératogénicité, la génotoxicité et la cancérogénicité aiguë et de courte durée.

Le nitrofurural n'est pas tératogène mais il était foetotoxique à des doses toxiques pour la mère. Il n'existait pas d'études adéquates sur la performance de reproduction, mais il a été observé dans une étude biennale qu'une dégénérescence testiculaire se produit chez les rats à une dose sans effet nocif observé (NOEL); aucun point de départ n'a été établi pour les modifications dégénératives dans les articulations des rats.

Le nitrofurural était génotoxique *in vitro*, mais non *in vivo*, et les études ont montré qu'il est tumorigène, mais non cancérogène chez les rats et les souris. Le JECFA a conclu que le nitrofurural peut être un cancérigène secondaire, produisant des effets dans les organes sensibles aux perturbateurs endocriniens, selon un processus qui reste à élucider.

Le JECFA a conclu qu'il ne pouvait établir de DJA pour le nitrofurural car aucun niveau sans effet n'avait été établi pour les effets tumorigènes. Avant de procéder à une réévaluation, le JECFA a demandé des données supplémentaires provenant d'études à long terme sur les rats concernant les effets sur le cartilage articulaire et sur la dégénérescence testiculaire, des données sur le mode d'action du système endocriniens pour la formation de tumeurs chez les rongeurs, ainsi des renseignements supplémentaires sur l'identité, la quantité et les caractéristiques biologiques des métabolites du nitrofurural. Pour ces raisons, à cause du manque d'information sur la quantité et la nature des résidus totaux de nitrofurural, et parce que les données sur les résidus n'étaient pas suffisantes pour permettre de cerner un résidu marqueur, aucune LMR n'a pu être recommandée.

### Mesures de gestion de risques recommandées

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de nitrofurural 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 ce composé dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration du nitrofurural aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus de nitrofurural ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus de nitrofurural dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration de nitrofurural aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS AU CHLORPROMAZINE

N10-2012 (f)

(à l'étape 3 de la procédure)

En médecine vétérinaire, la chlorpromazine est utilisée comme agent antiémétique et comme sédatif.

### Évaluation du JECFA

38<sup>e</sup> réunion du JECFA (1991)

La 38<sup>e</sup> réunion du JECFA a évalué la chlorpromazine et a noté l'insuffisance d'études à court terme et à long terme sur la cancérogénicité de cette substance. Les rares renseignements sur la génotoxicité indiquent que la chlorpromazine serait peut-être génotoxique et que certains intermédiaires métaboliques réactifs pourraient se lier à l'ADN. Les études publiées ont suscité des craintes pour le JECFA à cause des effets comportementaux observés chez la progéniture de mères traitées au cours du développement du fœtus.

Compte tenu du manque de données toxicologiques pertinentes, la persistance à long terme de la chlorpromazine chez l'homme, l'éventail d'effets additionnels du médicament et la probabilité que même les petites doses peuvent provoquer un changement de comportement, le JECFA n'a pas été en mesure d'établir de DJA. En outre, le JECFA a laissé entendre que la chlorpromazine ne devrait pas être administrée à des animaux producteurs d'aliments.

### Mesures de gestion de risques recommandées

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de chlorpromazine 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 ce composé dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration du chlorpromazine aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus de chlorpromazine ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus de chlorpromazine dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration de chlorpromazine aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.



## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS AUX STILBÈNES N10-2012 (g)

(à l'étape 3 de la procédure)

Les stilbènes sont des stéroïdes sexuels de synthèse qui ont été utilisés par le passé comme stimulateur de croissance chez les bovins.

### Évaluation du CIRC/JECFA

5<sup>e</sup> réunion du JECFA (1960)

La 5<sup>e</sup> réunion du JECFA avait noté que le diéthylstilbestrol comportait des propriétés cancérigènes. Cependant, l'information sur la carcinogénicité n'a pas été évaluée, aucune évaluation de risques n'a été réalisée, et aucune conclusion quant à l'innocuité du diéthylstilbestrol et des stilbènes dans les aliments n'a été fournie.

Comme le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) applique pour son programme de monographies des principes et des procédures comparables en matière de transparence et pour la convocation de groupes d'experts internationaux indépendants et l'évaluation des données scientifiques, il est recommandé d'utiliser, à titre exceptionnel, la récente monographie du CIRC sur le diéthylstilbestrol, qui sert de composé de référence pour les stilbènes, comme fondement pour les recommandations, au lieu d'utiliser une évaluation de risques du JECFA.

Le CIRC a récemment réalisé une évaluation actualisée de l'archétype des stilbènes, le diéthylstilbestrol (*IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2012, Volume 100A, WHO Press). Dans cette évaluation, le CIRC a conclu qu'il existe suffisamment de preuves de cancérogénicité causée par le diéthylstilbestrol chez l'homme. Cette conclusion reposait sur de solides preuves indiquant que le diéthylstilbestrol provoque le cancer chez les femmes exposées à ce composé *in utero*, ainsi que les femmes qui y sont exposées pendant la grossesse. De vastes études de cohortes récentes indiquent que le diéthylstilbestrol provoque le cancer du sein chez les femmes qui y sont exposées pendant la grossesse. Le diéthylstilbestrol provoque également l'adénome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus chez les femmes qui y ont été exposées *in utero*. En outre, des corrélations positives ont été observées entre l'exposition au diéthylstilbestrol et le cancer de l'endomètre, ainsi qu'entre l'exposition au diéthylstilbestrol *in utero* et le carcinome épidermoïde du col de l'utérus et le cancer du testicule. Il existe des preuves suffisantes de cancérogénicité causée par le diéthylstilbestrol chez les animaux de laboratoire. L'exposition au diéthylstilbestrol provoque une incidence accrue de tumeurs de l'ovaire, de l'endomètre et du col utérin, ainsi que d'adénocarcinomes mammaires chez les souris femelles. Chez des souris mâles de type rasH2 et XPa/p53, l'exposition au diéthylstilbestrol augmente l'incidence des ostéosarcomes et des tumeurs des cellules de Leydig, respectivement. D'après les conclusions ci-dessus, la décision définitive du CIRC est que le diéthylstilbestrol est cancérogène pour l'homme (Groupe 1).

### Mesures de gestion de risques recommandées

#### Option A

Compte tenu des données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de diéthylstilbestrol 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 stilbènes dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration des stilbènes aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de diéthylstilbestrol 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 stilbènes dans les aliments. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration des stilbènes aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ces médicaments ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS À L'OLAQUINDOX N10-2012 (h)

(à l'étape 3 de la procédure)

L'olaquinox est un antibiotique à base de quinoxaline utilisé comme additif alimentaire pour favoriser la croissance des porcs.

### Évaluation du JECFA

36<sup>e</sup> (1990) et 42<sup>e</sup> (1994) réunions du JECFA

La 36<sup>e</sup> réunion du JECFA a évalué l'olaquinox d'après des études sur la toxicité, la mutagénicité et la cancérogénicité aiguës et sub aiguës pour la reproduction et le développement.

Les études montrent que l'olaquinox n'a pas d'effets sur le développement à un niveau inférieur à la dose toxique pour la mère, mais des réductions de taux de fertilité et de grosseur de la portée ont été observées dans les études sur plusieurs générations. L'olaquinox était génotoxique dans les essais *in vitro* et *in vivo*, et les études ont montré qu'il était tumorigène chez les souris, mais pas cancérogène, à une dose NOEL nettement marquée pour les tumeurs. Aucune augmentation dans les tumeurs n'a été observée chez les rats. En raison de doutes sur le mécanisme de production de tumeurs bénignes chez les rats et des résultats de génotoxicité positifs, le JECFA n'a pu établir de DJA.

Entre-temps, la 36<sup>e</sup> session du JECFA a conclu que les résidus provenant de l'utilisation d'olaquinox chez les animaux destinés à l'alimentation dans des conditions de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires (BPUMV) étaient temporairement acceptables. Le JECFA a déterminé que, avant d'établir des LMR, il aurait besoin des résultats d'une étude sur la déplétion dans les tissus conçue pour définir la nature et la disponibilité des résidus d'olaquinox et de cerner un marqueur de composé adapté. Avant de poursuivre l'évaluation de l'olaquinox, le JECFA a aussi demandé des données permettant d'évaluer le potentiel génotoxique de ce composé sur les cellules germinales, des données nécessaires pour évaluer l'effet de l'olaquinox sur la fonction surrénale, la morphologie des spermatozoïdes et la fertilité chez les rats afin de permettre de fixer des doses NOEL pour ces points terminaux, ainsi que de l'information sur la liaison de l'olaquinox ou de ses métabolites aux protéines ou aux enzymes structurales ou encore aux protéines nécessaires à la synthèse ou à la réparation de l'ADN.

L'olaquinox a été réévalué lors de la 42<sup>e</sup> réunion du JECFA d'après d'autres études sur les résidus. Ces études ont montré que l'olaquinox est fortement métabolisé et qu'il produit un grand nombre de métabolites chez les animaux destinés à l'alimentation; d'autres études ont montré ultérieurement que ces métabolites étaient aussi présents dans les tissus de rongeurs. Par conséquent, le JECFA a considéré que la toxicité générale des métabolites avait été testée. La 42<sup>e</sup> réunion du JECFA a conclu que, en raison du potentiel génotoxique du composé parent et de l'absence d'études de toxicité spécifiques sur les métabolites, il lui était impossible d'établir une DJA. Toutefois, le JECFA a mentionné que le médicament parent n'était pas présent dans les muscles au moment du retrait proposé et que la toxicité des métabolites pourrait être partiellement évaluée d'après les données disponibles. Par conséquent, le JECFA a prolongé l'acceptation temporaire des résidus résultant de l'administration de l'olaquinox aux porcs, conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Le JECFA a en outre conclu qu'une concentration de résidus dans les muscles de 4 µg/kg du métabolite 3-méthylquinoxaline-2-acide carboxylique (MQCA) était compatible avec l'utilisation d'olaquinox chez les porcs, conformément aux bonnes pratiques vétérinaires. Le JECFA a demandé que les résultats des études visant à déterminer la présence de résidus dans le foie et les reins de porcs, le MQCA étant utilisé comme marqueur, soit examinés au plus tard en 1996.

Le JECFA a considéré que l'olaquinox présentait un danger pour la santé car il s'avérait être a) génotoxique, b) un mutagène potentiel de cellules germinales et c) un tumorigène alors que le mode d'action de la tumorigénèse ne pouvait être défini. 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

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus d'olaquinox 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 d'olaquinox dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de ce médicament aux animaux producteurs d'aliments.

Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus d'olaquinox ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus d'olaquinox dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration d'olaquinox aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## **AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS AU DIMÉTRIDAZOLE N10-2012 (i)**

(à l'étape 3 de la procédure)

Le dimétridazole appartient au groupe des nitroimidazoles, lesquels servent à lutter contre les parasites protozoaires et les bactéries anaérobies. En médecine vétérinaire, le dimétridazole est utilisé pour la prévention de l'histomonose chez les dindons.

### **Évaluation du JECFA**

34<sup>e</sup> réunion du JECFA (1989)

Le dimétridazole a été évalué lors de la 34<sup>e</sup> réunion du JECFA d'après des études sur la toxicité aiguë et chronique, tératogènes, cancérigène et génétique et sur la reproduction sur plusieurs générations.

Aucune preuve de tératogénicité ou d'effets sur la reproduction n'ont été relevés. Le dimétridazole avait un effet mutagène dans les systèmes de test bactérien, mais pas dans les systèmes des mammifères. Le dimétridazole a eu un effet tumorigène chez les rats selon un processus indéterminé, avec une dose NOEL de 4 mg/kg de poids corporel par jour. Le JECFA n'a pu établir de DJA faute d'études de cancérogénicité sur une deuxième espèce.

Avant de poursuivre l'évaluation, le JECFA a demandé que soit menée une étude à long terme chez les souris pour déterminer le mécanisme d'action de la tumorigénèse, des études sur les résidus totaux de dimétridazole chez les volailles et les porcs avec un traceur radioactif approprié, et des études sur le métabolisme chez les volailles et les porcs afin de caractériser le métabolisme des résidus totaux/liés.

Le JECFA a considéré que le dimétridazole présentait un danger pour la santé parce que a) malgré l'absence d'effet génotoxique, ce composé est tumorigène chez les rongeurs, et son mode d'action sur la tumorigénèse est indéterminé, et b) il manque de données sur la carcinogénicité et la tumorigénicité dans des essais sur des mammifères autres que des rongeurs. Le JECFA a conclu qu'il ne convenait pas d'établir de DJA ni de recommander de LMR; en raison du manque de données, 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**

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de dimétridazole 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 dimétridazole dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de ce médicament aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus de dimétridazole ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus de dimétridazole dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration du dimétridazole aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS À L'IPRONIDAZOLE N10-2012 (j)

(à l'étape 3 de la procédure)

L'ipronidazole appartient au groupe des nitroimidazoles, lesquels servent à lutter contre les parasites protozoaires et les bactéries anaérobies.

### Évaluation du JECFA

34<sup>e</sup> réunion du JECFA (1989)

L'ipronidazole a été évalué lors de la 34<sup>e</sup> réunion du JECFA d'après des études sur la pharmacocinétique, la génotoxicité, la toxicité de l'embryon, tératogénicité et la toxicité à court et à long terme.

L'ipronidazole présentait des propriétés mutagènes dans les systèmes de test bactérien. En raison de la conception inadéquate des études sur les systèmes de test des mammifères, le JECFA n'a pas pu évaluer correctement le potentiel génotoxique de l'ipronidazole. Aucune preuve d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été observée, mais des modifications dégénératives dans les testicules ont été notées. L'ipronidazole s'est avéré être tumorigène. Le JECFA n'a pu établir de DJA car l'étude sur la cancérogénicité chez le rat ne permettait pas de cerner un niveau sans effet pour l'ipronidazole.

Avant de poursuivre l'évaluation, le JECFA a demandé des données sur la génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, une étude de cancérogénicité chez les rats afin de déterminer l'effet sur la glande mammaire et d'autres tissus, des études sur le mécanisme de formation de tumeurs, des études sur la déplétion de résidu total chez les porcs et les dindons, une étude sur le métabolisme *in vivo* avec des marqueurs d'ipronidazole chez le rat, et des études sur le métabolisme chez le porc et les dindons afin de caractériser les résidus totaux.

Le JECFA a considéré que l'ipronidazole présentait un danger pour la santé à cause a) du manque de données requises pour évaluer le potentiel de génotoxicité, b) de la tumorigénicité chez les rongeurs, alors que le mode d'action sur la tumorigénèse était indéterminé, et c) aucune dose NOEL n'a pu être établie pour la toxicité chronique d'après les bio-essais sur le cancer. Le JECFA a conclu qu'il ne convenait pas d'établir de DJA ni de recommander de LMR; des effets toxicologiques susceptibles de nuire à la santé publique ont été cernés, et on a relevé des points de terminaison de toxicité significatifs pour lesquels il manquait de données disponibles.

### Mesures de gestion de risques recommandées

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus d'ipronidazole 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 d'ipronidazole dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de ce médicament aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus d'ipronidazole ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus d'ipronidazole dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration d'ipronidazole aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

**AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS AU  
MÉTRONIDAZOLE****N10-2012 (k)**

(à l'étape 3 de la procédure)

Le métronidazole appartient au groupe des nitroimidazoles, lesquels servent à lutter contre les parasites protozoaires et les bactéries anaérobies.

**Évaluation du JECFA**

34<sup>e</sup> réunion du JECFA (1989)

La 34<sup>e</sup> réunion du JECFA n'a pas évalué la toxicité du métronidazole faute de données pertinentes. Il n'existait pas non plus d'études sur la déplétion des résidus de métronidazole chez les animaux destinés à l'alimentation. Avant de poursuivre son évaluation, le JECFA a demandé des renseignements complets sur la toxicologie, des études sur la déplétion des résidus totaux et le métabolisme chez les animaux destinés à l'alimentation ainsi que des procédures analytiques pour mesurer et identifier les résidus.

**Mesures de gestion de risques recommandées****Option A**

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de métronidazole 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 métronidazole dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de ce médicament aux animaux producteurs d'aliments.

**Option B**

Sans évaluation du JECFA, il n'est pas possible de recommander des mesures de gestion des risques pour le métronidazole.

## AVANT-PROJET DE RECOMMANDATIONS SUR LA GESTION DES RISQUES LIÉS AU RONIDAZOLE N10-2012 (I)

(à l'étape 3 de la procédure)

Le ronidazole appartient au groupe des nitroimidazoles, lesquels servent à lutter contre les parasites protozoaires et les bactéries anaérobies.

### Évaluation du JECFA

34<sup>e</sup> (1989) et 42<sup>e</sup> (1994) réunions du JECFA

La 34<sup>e</sup> réunion du JECFA a évalué le ronidazole d'après les études sur la toxicité aiguë, la toxicité subchronique, la toxicité à long terme, la toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations, la tératogénicité, la génotoxicité et la carcinogénicité.

Le ronidazole s'est avéré génotoxique dans les études *in vitro* mais non *in vivo*, cancérigène chez les rats et tumorigène chez les souris. Aucun effet de tératogénicité ou d'effets négatifs sur la reproduction n'ont été observés. Un éventail de métabolites postulés ou avérés n'avait aucun effet génotoxique d'après le test Ames. La 34<sup>e</sup> réunion du JECFA a établi une DJA temporaire assortie d'un coefficient de sécurité qui reflète les résultats des études de génotoxicité dans les systèmes de mammifères, des études de génotoxicité pour déterminer les métabolites, et des doses NOEL dans les études sur le carcinogénicité. Cependant, il n'a pas été possible d'établir de LMR pour le ronidazole à cause de l'incapacité à établir l'activité toxicologique relative pour les résidus liés et de l'incapacité à établir un marqueur pour le rapport de résidus totaux. La 42<sup>e</sup> réunion du JECFA a réévalué le ronidazole. Comme il n'a pas recueilli d'autres données pour l'évaluation, il n'a pas reconduit la DJA temporaire.

### Mesures de gestion de risques recommandées

#### Option A

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, aucun niveau de résidus de ronidazole 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 ronidazole dans les aliments. Elles peuvent y parvenir en interdisant l'administration de ce médicament aux animaux producteurs d'aliments.

#### Option B

Compte tenu des conclusions du JECFA basées sur les données scientifiques disponibles, il n'existe pas assez de données pour établir une concentration de résidus de ronidazole ou de ses métabolites dans les aliments qui représenterait un risque acceptable pour les consommateurs. Pour cette raison, les autorités compétentes devraient empêcher la présence de résidus de ronidazole dans les aliments jusqu'à ce que des données soient disponibles pour mener une évaluation complète des risques permettant de connaître la concentration sans danger de résidus de médicaments pour le consommateur. Parmi les moyens à prendre pour empêcher la présence de résidus, les autorités compétentes peuvent imposer des limites à l'administration de ronidazole aux animaux producteurs d'aliments et s'assurer que l'usage de ce médicament ne provoque pas la présence de résidus à des niveaux préoccupants du point de vue toxicologique.

## Annexe 2

**CONSEILS GÉNÉRAUX SUR LA PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS**

Afin de faciliter la compilation des observations et la préparation des documents d'observations, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont priés de soumettre leurs observations sous les intitulés suivants :

- (i) Observations générales
- (ii) Observations particulières

Les observations particulières devraient comprendre une référence à la section pertinente et/ou au paragraphe du document auquel les observations renvoient.

Lorsqu'il est proposé de modifier un paragraphe particulier, les membres et les observateurs sont priés de fournir leur proposition d'amendement avec une justification correspondante. Les nouveaux libellés devraient être présentés en **caractères gras/soulignés** et les passages supprimés devraient être présentés en ~~caractères barrés~~.

Pour faciliter le travail des secrétariats qui compilent les observations, les membres et observateurs sont priés de s'abstenir d'utiliser des caractères ou un surlignage en couleur car les documents sont imprimés en noir et blanc, et de ne pas utiliser la fonction de suivi des modifications, car celles-ci peuvent être perdues quand des observations sont copiées et collées dans un document consolidé.

Afin de diminuer le volume de travail de traduction et d'économiser du papier, les membres et observateurs sont priés de ne pas reproduire le document en entier, mais seulement les parties du texte pour lesquelles le changement et/ou l'amendement est proposé.

boîte