



Organisation
Mondiale
de la Santé
Animale

World
Organisation
for Animal
Health

Organización
Mundial
de Sanidad
Animal

Les résidus: aspects juridiques

Gaborone, du 31 octobre au 2 novembre 2011

A. TEK0-AGBO

**Ecole Inter- Etats des Sciences et Médecine
Vétérinaires de Dakar**



Plan de l'exposé

Introduction

1. Objectifs
2. Définition et origines des résidus des médicaments vétérinaires
3. Risques liés aux résidus des médicaments vétérinaires
4. Dispositifs juridiques et démarche
5. Principes de l'établissement d'un plan de surveillance des résidus
6. Intérêts d'une législation sur les résidus

Conclusion

Introduction: Préoccupations majeures de l'étude des résidus

- Assurer la protection de la santé et de la sécurité des consommateurs
- Assurer la protection des intérêts économiques des consommateurs
- Assurer la loyauté des transactions commerciales
- Instaurer la confiance auprès du public

Principes juridiques: prudence,
prévention, précaution.

1.Objectifs

- Réduire le risque de présence de résidus dans les denrées d 'origine animale
- Réduire les effets nocifs potentiels sur l'environnement
- Rechercher toutes les précautions nécessaires qui peuvent permettre de réduire ces risques

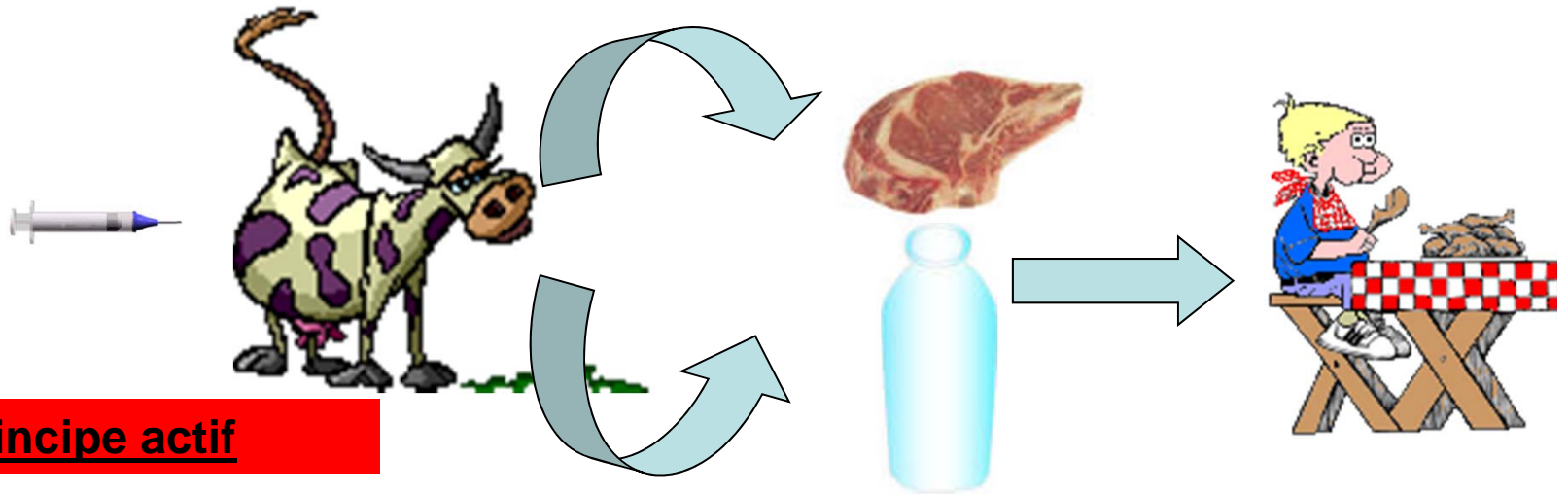


2. Définition et origines des résidus des médicaments vétérinaires

➡ « Tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré »

➡ Usage Volontaire

➡ Usage Frauduleux



Principe actif



3. Risques liés aux résidus des médicaments vétérinaires

- Risques de réactions allergiques
- Risques bactériologiques
- Toxicité hématologique
- Risques mutagène et cancérigène



4. Dispositifs juridiques et démarche

Établissement des Limites
Maximales de Résidus (LMR)



Détermination des normes alimentaires: LMR

- Buts



Santé animale
Bien-être animal

**Protection des
utilisateurs de
médicaments
vétérinaires**



**Sécurité
alimentaire**

**Échanges
commerciaux**



Oie

Structures internationales

- Codex Alimentarius : Comité du Codex sur les Résidus de Médicaments Vétérinaires dans les aliments CCRVDF
- JECFA: Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires

**Des LMRS peuvent également être établies au niveau Régional ou National.
Exemple: Europe: 725 Substances évaluées et 124 LMRs établies**



- On entend par *limite maximale Codex pour les résidus de médicaments vétérinaires (LMRVD)*, la concentration maximale de résidu résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids du produit frais) que la Commission du Codex Alimentarius recommande d'autoriser légalement ou de reconnaître comme admissible dans un ou sur un aliment.

CCRVDF

FAO/WHO ID No

CX-730

Acronyme

CCRVDF

Cote du document

CX/RVDF

Nom

Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

Mandat

- a) Déterminer les médicaments vétérinaires prioritaires pour l'examen de leurs résidus dans les aliments ;
- b) recommander des limites maximales pour les résidus de ces substances ;
- c) élaborer au besoin des codes d'usages ;
- d) examiner des méthodes d'échantillonnage et d'analyse pour la détermination des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.



Gouvernement
responsable

États-Unis d'Amérique

CCRVDF et analyse du risque

- procède à une évaluation critique des propositions de LMR du JECFA et peut prendre en compte d'autres facteurs légitimes relevant de l'analyse des risques.
- soit fixe les LMRMV telles qu'elles sont proposées,
- soit les modifie en tenant compte d'autres facteurs légitimes,
- soit examine d'autres mesures,
- soit demande au JECFA de réexaminer l'évaluation des résidus pour le médicament vétérinaire en question.



JECFA

- Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA), comité scientifique international d'experts, administré conjointement par la FAO et par l'OMS, se réunit depuis 1956.

JECFA

JOINT FAO/WHO
EXPERT COMMITTEE
ON FOOD ADDITIVES



- À ce jour, le JECFA a évalué plus de 1 300 additifs alimentaires, à peu près 25 contaminants et substances toxiques naturellement présentes et **les résidus de quelque 80 médicaments vétérinaires.**



Oie

JECFA

JECFA

JOINT FAO/WHO
EXPERT COMMITTEE
ON FOOD ADDITIVES



Le JECFA se réunit habituellement deux fois par an et ses ordres du jour sont consacrés soit

- i) aux additifs alimentaires, aux contaminants et aux substances toxiques naturellement présentes dans les aliments,
- ii) **aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.**

Les participants aux réunions varient en conséquence, car on fait appel à différents groupes d'experts selon le thème technique de la réunion.



Approche générale pour l'établissement des LMRs

- Développement rapide de la chimie analytique
 - Le concept de “zéro résidu” est remis en question
 - Le concept “absence de résidu dangereux” est accepté
- Consensus sur l'importance du rôle de la science dans l'établissement de normes alimentaires
- Nécessité de définir
 - un résidu dangereux
 - les limites acceptables de résidus dans la nourriture
 - les différentes responsabilités dans l'établissement de normes alimentaires
- Utilisation du concept d'analyse de risque
 - Appréciation des risque
 - Gestion des risques
 - Communication sur les risques

Analyse des risques

Définition

Estimation de la probabilité et de la gravité d'un effet indésirable résultant de l'exposition à un composé dangereux

Structure

- **Appréciation des risques**
- **Gestion des risques**
- **Communication sur les risques**

Objectifs

séparer les responsabilités, indépendance réciproque

- **scientifiques (appréciation)**
- **administratives, politiques (gestion)**

mettre en œuvre de façon efficace le concept

permettre une coopération entre appréciation et gestion



Appréciation des risques

Approche scientifique

□ 4 étapes

- Identification des dangers
- Caractérisation des dangers
- Évaluation de l'exposition
- Caractérisation des risques



Identification des dangers

Objectifs: **Identifier les résidus présents dans les aliments d'origine animale pouvant causer des effets indésirables pour la santé humaine**

Résidus concernés: Molécule parentale et ses métabolites

- **études avec molécules radio- marquées**
- **études en mode froid (Chromatographie haute performance en phase liquide)**

Études métaboliques chez l'espèce de destination

- **Comparaison du métabolisme chez les espèces de laboratoire et chez les animaux consommables**



Caractérisation des dangers

- Objectif: évaluer de façon quantitative et qualitative les effets secondaires associés aux résidus
- Origine des données scientifiques :
 - Observations chez les humains
 - thérapie
 - épidémiologie
 - Tests in vitro
- 🌿 AVANTAGES ET INCONVENIENTS
- Expérience animale



Expérimentation animale

Principale source d'information

Ensemble complet de tests

- Toxicité aiguë, subaiguë, chronique
- Mutagenèse, carcinogenèse, tératogenèse, toxicité pour la reproduction
- Immunotoxicité
- Effets pharmacologiques : hormonaux, antimicrobiens, neurotropes

Difficultés

- détermination de la relation dose- effet
- extrapolation de l'animal à l'homme



Extrapolation et facteurs de sécurité

- Processus incluant deux étapes
 - Établissement expérimental de Dose sans effet (DSE) chez les animaux (mg/kg/J)
 - Établissement de Doses journalières admissibles (DJA) chez les humains ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{J}$)
 - Extrapolation à partir de la DSE la plus faible
 - Utilisation de facteurs de sécurité



Dose journalière admissible (DJA)

- DJA : Estimation de la quantité de résidus qui peut être ingérée quotidiennement pendant toute la vie sans risque pour la santé.

$$DJA = \frac{DSE \times 60}{FS}$$

FS

: pour une personne de 60kg

FS: facteur de sécurité



Facteur de sécurité

- valeur usuelle : 100 (10 x 10)
 - 10 : nombre limité d'animaux
 - homme plus sensible que l'animal le plus sensible
 - 10 : plus grande variabilité génétique de l'homme
- possibilité de facteurs de sécurité plus élevés
 - nature de l'effet indésirable
 - valeur limitée des données toxicologiques

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSE} \times 60}{100}$$

100



Évaluation de l'exposition

Objectif: évaluation quantitative de l'ingestion humaine des **résidus**

- Le scénario du pire
On considère que toutes les denrées ingérées sont contaminées par des **résidus** et que le consommateur est exposé durant toute sa vie.

Facteurs de sécurité:

- Traitements limités aux animaux malades
- Traitements occasionnels
- **Temps d'attente** (Délai d'attente entre la fin du traitement et la livraison de denrées consommables.)



Caractérisation du risque

Définition: Estimation qualitative/quantitative de la probabilité de la fréquence/gravité des effets adverses sur la base de :

- identification des dangers
- caractérisation des dangers
- évaluation de l'exposition

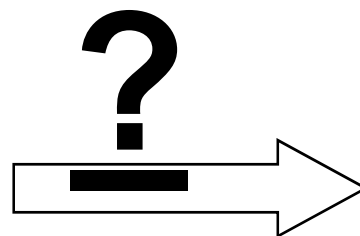
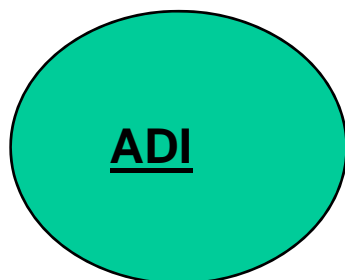
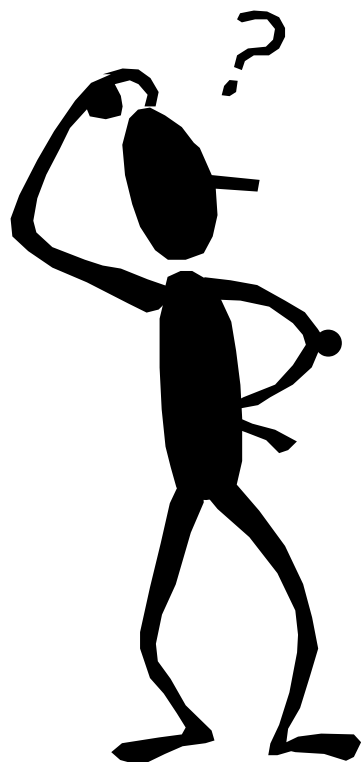
Caractérisation des risques → détermination des **LMR**

Objectif: Minimiser les risques relatifs aux **résidus** avec le **contrôle** de l'utilisation de médicaments vétérinaires et la conformité avec

- **DJA**
- **LMR**
- **Temps d'attente**



Établissement des LMRs: concept



La détermination des LMRs est basée sur les points suivants:

- La dose journalière admissible
- La définition d'un résidu marqueur
- Le ratio de ce résidu marqueur par rapport aux résidus totaux
- La distribution tissulaire et la sélection de tissus cibles
- La méthode de dosage des résidus



Panier de la ménagère

Objectifs:

- évaluation quantitative de l'ingestion de résidus chez les humains
- grande diversité dans le vaste monde de la consommation de nourriture

⇒ Approche très prudente de la surestimation de l'exposition

Uniformisation internationale de l'ingestion de nourriture d'origine animale

- On considère qu'un homme consomme chaque jour :

300 g muscle

1,5 l lait

100 g foie

100 g oeufs

50 g rein

20 g miel

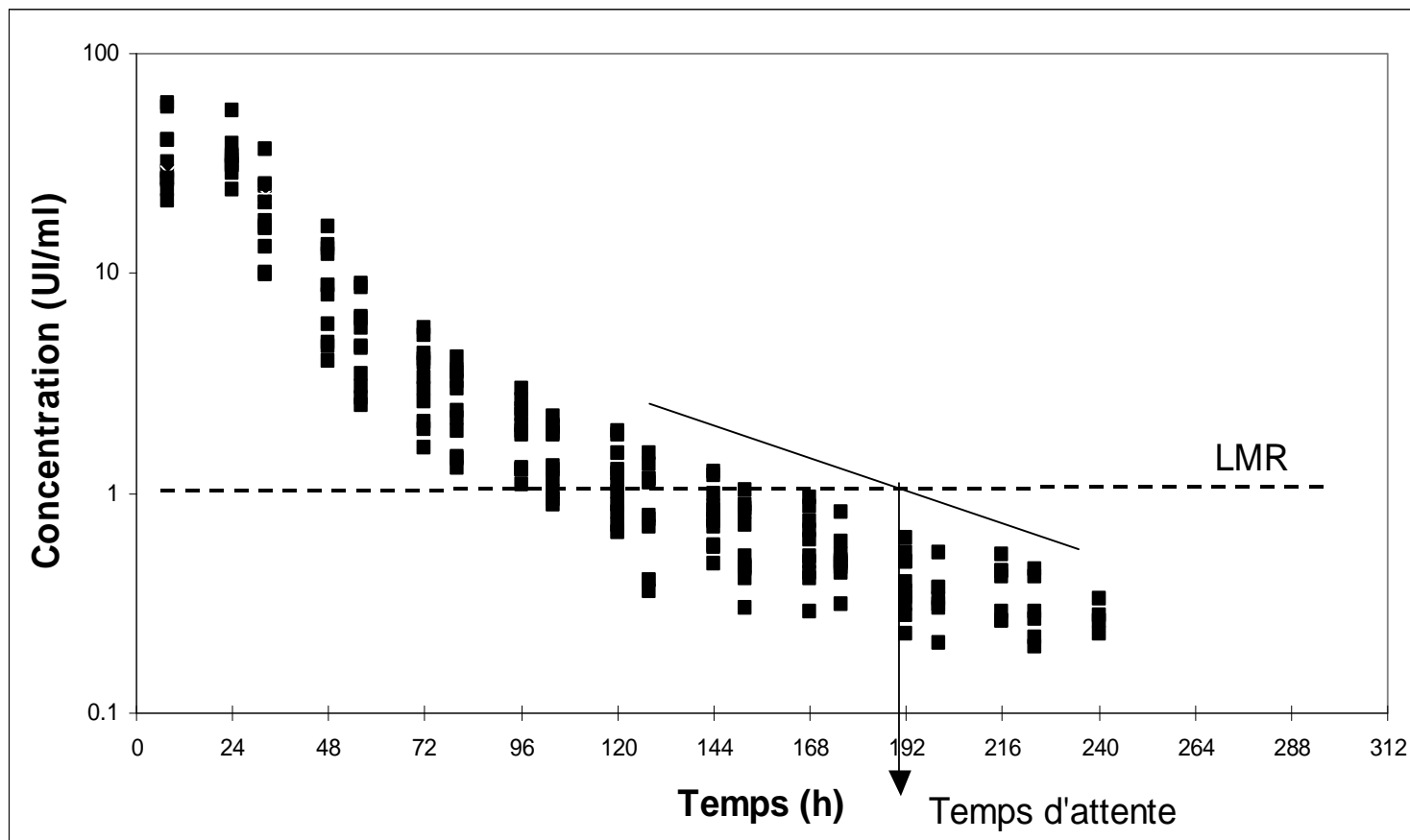
50 g graisse



Principes généraux pour l'établissement d'un temps d'attente: Innocuité du consommateur

- LMR et temps d'attente:
 - TA: C'est le délai minimum qui doit s'écouler entre la **dernière administration** du médicament à un animal et le moment où les denrées provenant de cet animal peuvent être récoltées en vue de la consommation humaine.
 - Un temps d'attente est déterminé pour **un médicament**, une espèce et un type de denrée (lait, œuf, miel, viande & abats) à la posologie recommandée
 - Calcul du temps d'attente basés sur des études de déplétion tissulaire, une méthode analytique validée. Détermination du TA selon méthode pragmatique ou statistique.
 - Le temps d'attente est déterminé en fonction des limites maximales de résidus.

- Exemple de calcul de temps d'attente:



Gestion des risques

OBJECTIFS

- prendre en compte les résultats de l'appréciation des risques
- comparer les différentes politiques possibles
- choisir les méthodes de contrôle appropriées

Gestion des risques

STRUCTURE

1. Évaluation des risques

- Identification d'un problème de sécurité alimentaire
- Classement du danger dans les priorités de l'appréciation et de la gestion des risques
- Définition d'une politique d'appréciation des risques
- Mise en œuvre de l'appréciation des risques
- Prise en compte des résultats de l'appréciation des risques

2. Évaluation des options de gestion des risques et décision

3. Mise en œuvre de la décision de gestion

4. Contrôle et suivi de la décision

- Plan de surveillance

Communication sur les risques

DÉFINITION

- Échange d'information entre :
 - les autorités responsables de l'Appréciation des Risques
 - les personnes intéressées

RESPONSABILITÉ DE LA COMMUNICATION SUR

- Appréciation → scientifiques
- Gestion → administrations

5. Principes de l'établissement d'un plan de surveillance des résidus

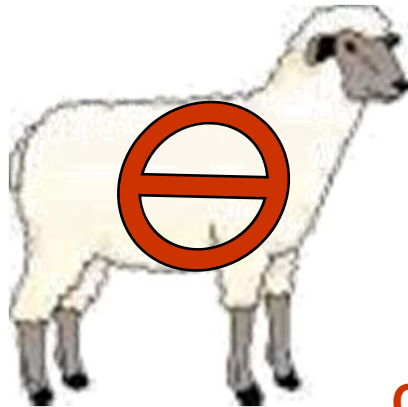
- Rappels de définition
 - **Plan de surveillance:** Il vise à déterminer l'évaluation globale de l'exposition du consommateur à un risque. Il est toujours fondé sur un échantillonnage réalisé de manière aléatoire au sein d'une population ou d'une sous population identifiée.
 - **Plan de contrôle:** Il a pour objectif la recherche des anomalies, des non conformités, voire des fraudes. Il est fondé sur un échantillonnage ciblé ou suspect.

Principes

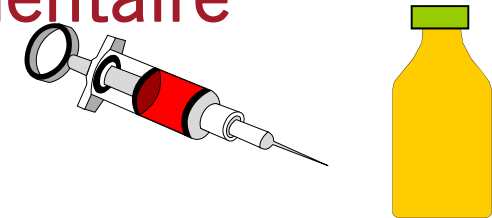
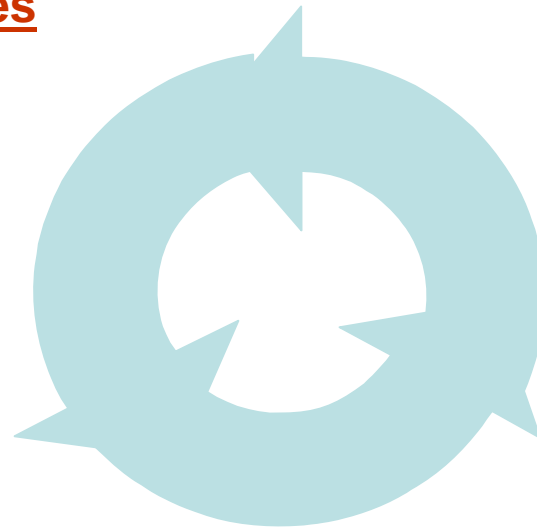
- Disposer d'un cadre réglementaire
 - AMM
 - LMRs
 - Molécules interdites
 - Utilisation du médicament
 - Contrôle des résidus
- Disposer de laboratoires d'analyse (Contrôle qualité)
- Définir les priorités
 - Denrées alimentaires/espèces
 - Molécules avec LMR/molécules interdites
- Définir les méthodes d'analyses
- Définir le nombre d'échantillons nécessaires
- Réaliser les prélèvements, les analyses
- Établir un rapport

Cas de l'Europe: cadre réglementaire

Interdiction de certaines
molécules
96/22/CE

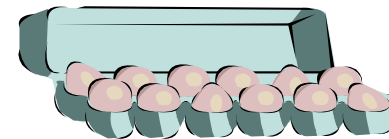
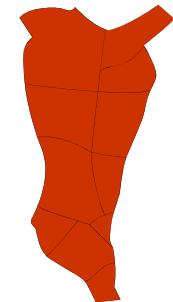


Contrôle des résidus
96/23/CE
Food Law 178/2002
Food and Feed control
882/2004



Usage du médicament
2001/82/CE

LMR
470/2009
37/2010



Organisation du plan de surveillance des résidus en France

Décisions politiques

Textes réglementaires

Coordination des contrôles

Ministère chargé de l'Agriculture

Gestion du risque

Mise en application

Echantillonnage

Enquête / Inspection

Services de contrôle

Évaluation du
risque

AMM

Évaluation scientifique du
risque

Anses (ex-AFSSA)

Confirmation des contrôles

LNR, LRUE

Laboratoire pour les résidus de Médicaments
vétérinaires

Analyses Officielles

Laboratoires agréés

Dispositions particulières: Importation pays tiers Directive européenne 96/23

1. Mise place d'un plan de contrôle des résidus par le pays-tiers (PT)
2. Garanties équivalentes fournies par le PT
3. La Commission européenne approuve le plan proposé
4. Si les exigences communautaires ne sont pas satisfaites
→ possible suspension du PT des listes de pays autorisés à exporter vers l'UE

Difficultés dans les pays en voie de développement

- Les pays en développement sont gênés par des défauts d'infrastructures, des contraintes technologiques, financières et de main-d'œuvre qualifiée : difficultés particulières pour se conformer aux mesures SPS de leurs partenaires commerciaux
- Complexité d'évaluation des risques:
 - Difficultés analytiques
 - Diversité chimique des molécules
 - Variabilité des effets biologiques des résidus
- Résultat : accès limité aux marchés, d'autant que les pays en développement ont du mal à s'adapter à l'évolution constante des normes.

Quelques solutions

- Cas des Pays de l'Union Économique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA)

Règlement N°02/2006/CM/UEMOA établissant des procédures communautaires pour l'autorisation de mise sur le marché et la surveillance des médicaments vétérinaires et instituant un Comité régional du médicament vétérinaire

Titre 1, Article premier

..... « Les limites maximales de résidus à prendre en compte pour préserver la santé du consommateur sont autant que possible celles établies par le Codex Alimentarius en attendant l'établissement par l'UEMOA de limites maximales de résidus au niveau communautaire »

6. Intérêts d'avoir une législation vétérinaire prenant en compte les résidus

- Lignes directrices sur la législation vétérinaire de l'OIE
 - Point 9: Pharmacie vétérinaire
 - 9.1. Objectifs: la législation vétérinaire devrait permettre:
 - **d'éviter la présence de résidus nocifs dans la chaîne alimentaire**
 - **d'éviter que l'usage des médicaments vétérinaires n'interfère avec la santé humaine**
- INTERÊTS DE CES OBJECTIFS

Plan de surveillance des résidus:

- Pour le marché des pays africains: maîtrise des résidus
- Pour les marchés d'exportation: assurer aux pays importateurs l'absence des résidus
- Pour les importations: contrôler les produits importés

Conclusions

Les aspects législatifs des résidus font partie intégrante de la Gouvernance des médicaments vétérinaire

Points clés:

- Démarche scientifique (analyse des risques)
- Une responsabilité des gouvernements
- La mise en place d'une autorité compétente dotée de ressources (humaines et financières)
- Transparence, communication, formation
- Utilisation des outils de l'OIE (LD, PVS; jumelages ..) et des autres standards internationaux (Codex)
- Une optimisation par une approche régionale.



Thank you for your attention

Organisation
Mondiale
de la Santé
Animale

World
Organisation
for Animal
Health

Organización
Mundial
de Sanidad
Animal

12 rue de Prony, 75017 Paris, France - www.oie.int – oie@oie.int

