

AVIS 17-2017

Objet:

Programmation des analyses relatives aux résidus de médicaments

(SciCom N°2017/02)

Avis approuvé par le Comité scientifique le 16 juin 2017

Mots-clés : programme d'analyses, résidus, médicaments, vigilance, contrôle, surveillance, monitoring, antibiotique, vétérinaire, tendance

Key terms: control program, residues, drugs, vigilance, control, surveillance, monitoring, antimicrobials, veterinary, trend

Table des matières

Résumé	3
Summary	4
1. Termes de référence	5
1.1. Questions	5
1.2. Dispositions législatives	5
1.3. Méthodologie.....	6
2. Définitions & Abréviations	7
3. Introduction.....	9
4. Remarques générales.....	11
5. Tendances et comparaison des résultats avec ceux d'autres états membres	12
6. Approche statistique du programme d'analyses.....	13
7. Modalités pour l'établissement d'un programme de surveillance/vigilance pluriannuel.....	15
8. Lacunes dans les combinaisons matrice/danger non couvertes et matrices d'attention	15
9. Conclusions.....	16
10. Recommandations.....	17
Références	18
Présentation du Comité scientifique de l'AFSCA	20
Membres du Comité scientifique.....	20
Conflits d'intérêts.....	20
Remerciements	20
Composition du groupe de travail.....	20
Cadre juridique.....	21
Disclaimer.....	21
Annexes.....	22
Tableau I : Groupes de substances telles que définies à l'annexe I de la Directive 96/23/CE.....	22
Tableau II : Programmation des analyses relatives aux contaminations par des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux pour l'année 2017	23
Tableau III : Nombres de tests conformes et non-conformes, proportions de tests non-conformes du programme d'analyses de l'AFSCA en fonction des groupes de substances tels que déterminés à l'annexe I de la Directive 96/23/CE.	26
Figure 1 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité dans le programme d'analyses de l'AFSCA relatif aux résidus de médicaments et aux teneurs garanties dans les aliments médicamenteux et en fonction des groupes de substances tels que déterminés à l'annexe I de la Directive 96/23/CE.....	27
Figure 2 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité - 3 ^e niveau hiérarchique dans le tableau des résultats 2012-2015 : chloramphénicol, nitrofurane (multi-résidus), nitrofuranes (métabolites), nitro-imidazoles, dapsons, antibiotiques (multi-résidus), macrolides (multi-résidus dans le miel), sulfonamides (multi-résidus dans le miel), streptomycine (miel).	28
Figure 3 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité - 3 ^e niveau hiérarchique dans le tableau des résultats 2012-2015 : tétracyclines (multi-résidus), quinolones (multi-résidus), anthelmintiques (multi-résidus), avermectines (multi-résidus), benzimidazoles (multi-résidus), aliments complémentaires, prémélanges médicamenteux, aliments médicamenteux, aliments complets.....	29
Tableau IV : Prévalences (proportions d'échantillons non-conformes) détectées au cours du plan de surveillance de 2015 par la Direction Générale de l'Alimentation (France) pour les contaminants chimiques (y compris les contaminants chimiques environnementaux tels que les métaux lourds) dans la chaîne alimentaire (adapté de DGAL, 2015).	30
Figure 4 : Evolution des prévalences (proportions d'échantillons non-conformes) détectées au cours des plans de surveillance de 2008 à 2015 par la Direction Générale de l'Alimentation (France) dans différentes filières (adapté de DGAL, 2015).	31

Résumé

Contexte & Questions

En Belgique, le « programme d'analyses » de l'AFSCA constitue la base de l'organisation de la surveillance de la chaîne alimentaire. La programmation des analyses et ses modifications sont réalisées sur base de la réglementation européenne en vigueur et d'analyses de risque pertinentes. Dans ce contexte, il est demandé au Comité scientifique d'évaluer le programme d'analyses pour l'année 2017, les résultats pour la période 2012-2015 (proportions de non-conformité, tendances) et l'approche statistique de la programmation relative aux résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, la vérification des teneurs en médicaments garanties dans les aliments médicamenteux pour animaux ainsi qu'à la vérification des teneurs en additifs (coccidiostatiques et antibiotiques) garanties dans les aliments pour animaux.

Méthodologie

L'avis du Comité scientifique se base sur l'opinion d'experts, sur une méthodologie statistique pour l'analyse des tendances et sur le rapport technique de l'année 2014 de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ainsi que du bilan 2015 des plans de surveillance et de contrôle de la surveillance sanitaire des denrées animales et végétales en France (DGAL) pour la comparaison avec la situation d'autres états membres.

Résultats et conclusion

Les résultats du programme d'analyses des résidus de médicaments dans la chaîne alimentaire belge (période 2012-2015) montrent une tendance significative à la baisse pour les proportions de non-conformité constatées (tendance particulièrement significative pour les anticoccidiens). La Belgique montre pour cette partie de son programme des analyses des tendances similaires à celles rapportées par l'EFSA.

Le Comité scientifique émet un avis favorable sur le programme d'analyses déterminé pour 2017. Des remarques ainsi que des recommandations ont été formulées concernant les tendances, la comparaison avec d'autres états membres (en particulier la France), l'approche statistique du programme des analyses, les lacunes ou les combinaisons matrice/danger non couvertes.

Au niveau des recommandations, un focus particulier a été attribué aux résidus d'antibiotiques dans le cadre du développement des résistances microbiennes.

Summary

Background & Terms of reference

In Belgium, the surveillance of the food chain is based on the control program of the FASFC. The drafting of the control program and its modification rely on European regulations and assessment of relevant risks. Within this context, the Scientific Committee was requested to evaluate the 2017 drug residue control program as well as the control results from 2012 to 2015 (proportions of non-conformities, trends). Further on it was also asked to evaluate the statistical bases of the control program related to drug residues in animal samples, food and feed, the guaranteed drug levels in medicated feed and the guaranteed additive contents in feed (coccidiostats and antibiotics).

Methodology

The advice of the Scientific Committee is based on expert opinions and on a statistical methodology for trend analysis. To compare with the situation in other member states, the 2014's technical report of the European Food Safety Authority (EFSA) as well as the 2015's report on surveillance and control plans for feed and vegetal food in France (DGAL) were used.

Results and conclusions

The results of the control plan for drug residues in the Belgian food chain (period 2012-2015) show a significant decreasing trend in the detected proportions of non-conformities (particularly, a significant decreasing trend for coccidiostats). For the latter, Belgium shows similar trends as those observed by EFSA.

The Scientific Committee approves the control program of 2017.

Remarks and recommendations were given on trends, comparisons with other member states (particularly with France), the statistical approach in the control program, the gaps or matrix/danger combinations not yet covered.

Concerning recommendations, the attention was drawn to control antibiotic residues in the context of the development of antimicrobial resistances.

1. Termes de référence

1.1. Questions

Il est demandé au Comité scientifique de formuler un avis sur le programme d'analyses relatif :

- aux résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ;
- à la vérification des teneurs en médicaments garanties dans les aliments médicamenteux pour animaux ;
- à la vérification des teneurs en additifs (coccidiostatiques et antibiotiques) garanties dans les aliments pour animaux.

Dans ce contexte très précis, il est demandé au Comité scientifique :

- 1° d'évaluer les éventuelles tendances observables au niveau des résultats des contrôles antérieurs (période de 2012 à 2015) ;
- 2° de se prononcer sur :
 - a. la pertinence des choix et de l'implémentation des approches statistiques dans le programme d'analyses ;
 - b. la pertinence des choix des combinaisons « matrice/danger » et des lieux d'échantillonnage retenus (distribution des échantillons et des efforts de contrôle) dans le programme d'analyses ;
- 3° de préciser les modalités permettant d'établir :
 - a. un programme de vigilance pluriannuel, lorsque l'objectif visera à détecter des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ainsi que les défauts de garanties (additifs ou médicaments) dans les aliments ;
 - b. un programme d'échantillonnage de surveillance pluriannuel lorsque le programme cherchera à estimer la prévalence des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ainsi que des défauts de garanties (additifs ou médicaments) dans les aliments.

1.2. Dispositions législatives

Décision 97/747/CE de la Commission du 27 octobre 1997 fixant les niveaux et fréquences de prélèvement d'échantillons prévus par la directive 96/23/CE du Conseil en vue de la recherche de certaines substances et de leurs résidus dans certains produits animaux.

Décision 98/179/CE de la Commission du 23 février 1998 fixant les modalités de prise d'échantillons officiels pour la recherche de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits

Directive 96/23/CE du Conseil du 29 avril 1996 relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits.

Règlement 882/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif aux contrôles officiels effectués pour s'assurer de la conformité avec la législation sur les aliments pour animaux

et les denrées alimentaires et avec les dispositions relatives à la santé animale et au bien-être des animaux.

Règlement 124/2009 de la Commission du 10 février 2009 établissant des valeurs maximales pour la présence dans les denrées alimentaires de coccidiostatiques ou d'histomonostatiques résultant du transfert inévitable de ces substances vers des aliments pour animaux non cibles.

Règlement 470/2009 du parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale.

Règlement 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Règlement 2017/625 du Parlement européen et du Conseil du 15 mars 2017 concernant les contrôles officiels et les autres activités officielles servant à assurer le respect de la législation alimentaire et de la législation relative aux aliments pour animaux ainsi que des règles relatives à la santé et au bien-être des animaux, à la santé des végétaux et aux produits phytopharmaceutiques.

1.3. Méthodologie

L'avis du Comité scientifique se base sur l'opinion d'experts, sur une méthodologie statistique pour l'analyse des tendances (régression logistique de Firth et méthode exacte de Pearson-Klopper pour la détermination des intervalles de confiance à 95% sur des proportions binomiales) ainsi que sur le rapport technique de l'année 2014 (rapport 2015 non encore disponible à la date de rédaction de cet avis) de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour la comparaison avec la situation d'autres états membres ainsi que du bilan 2015 des plans de surveillance et de contrôle de la surveillance sanitaire des denrées animales et végétales en France (DGAL).

La méthodologie d'échantillonnage pour l'élaboration du programme d'analyses de l'AFSCA se base sur la version 5 de la procédure 2009_78_PCCB (mise en application au 31/12/2016, (Maudoux et al., 2006)) ainsi que sur la version 6 de la procédure 2009_89_PCCB (mise en application au 31/03/2016). Etant donné que certains des résultats fournis n'ont pas été obtenus via une stratégie d'échantillonnage préalablement et statistiquement définie (labellisés dans le tableau des résultats reçu des services de programmation de l'AFSCA comme « plainte », « notification obligatoire », « irrégularité import-export-exchange », « autres », « RASFF », « recontrôle » et « suspicion de maladie »), ils n'ont pas été pris en compte dans les analyses de tendances. Seuls les échantillons labellisés « plan de contrôle » l'ont été (= 1er niveau hiérarchique). Pour le 2e niveau hiérarchique de classification des échantillons dans ces analyses de tendance, la terminologie utilisée dans la Directive 96/23/CE pour les catégories de substances a été utilisée (voir tableau I en annexes).

Les résultats du programme d'analyses pour la période 2012-2015 ont été synthétisés dans un tableau Excel, retriés sur base de la nomenclature européenne (tableau I en annexes) et les tendances ont été inférées sur les séries chronologiques par régression logistique avec correction de Firth (méthode de maximum de vraisemblance pénalisée permettant de corriger les problèmes liés à des prévalence initiales basses ou de sets de données réduits ; (Heinze & Schemper, 2002)) dans le logiciel R (avec le package « logistf » ; documentation disponible en ligne à l'adresse :

<https://cran.r-project.org/web/packages/logistf/logistf.pdf>). Le package « binom » du logiciel R permet de calculer par différentes méthodes l'intervalle de confiance d'une proportion binomiale (à noter que les différentes inférences tendent vers l'uniformité en fonction de l'accroissement de la taille d'échantillon). Les intervalles de confiance à 95% des prévalences ont ici été calculés via la méthode exacte de Pearson-Klopper, cette méthode ayant été sélectionnée en raison également des faibles prévalences enregistrées. Les analyses des tendances ont été effectuées sur les proportions de tests non conformes calculées annuellement et correspondant à la période 2012-2015.

2. Définitions & Abréviations

AINS	Anti-inflammatoire Non-Stéroïdien
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> (Autorité européenne pour la sécurité des aliments)
LMR	Limite Maximum de Résidu
PCCB	Direction Générale de la Politique de contrôle de l'AFSCA/Directie-generaal Controlebeleid van het FAVV
RASFF	<i>Rapid Alert System for Food and Feed</i> (Système d'alerte rapide pour les aliments et l'alimentation)

Echantillon non conforme : échantillon qui a obtenu un résultat analytique dépassant les limites autorisées. Un échantillon peut être initialement détecté positivement de manière qualitative pour une ou plusieurs substances (screening multi-résidus) avant que la non-conformité par rapport au dépassement d'une norme ne soit confirmée par une méthode quantitative¹.

Limite maximum de résidu (LMR) : concentration maximum de résidu(s) résultant de l'utilisation de médicaments (ici à usage vétérinaire) qui a été légalement acceptée par la Commission Européenne ou reconnue comme acceptable dans ou sur un aliment.

Prévalence (d'un contaminant) : proportion de tests non conformes dans le nombre total des tests/analyses réalisé(e)s pour la mise en évidence d'un contaminant particulier (EFSA, 2010).

Programme de contrôles (/d'analyses) : plan de contrôle au sens de l'article 42 du Règlement (CE) n° 882/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif aux contrôles effectués pour s'assurer de la conformité avec la législation sur les produits relevant des compétences de l'AFSCA et avec les dispositions relatives à la protection des plantes et à la santé animale. La notion de programme de contrôle couvre les contrôles avec et sans échantillonnage programmés par l'AFSCA de même que les contrôles obligatoires réalisés par des vétérinaires agréés en application de la réglementation.

Résidus : toutes les substances pharmacologiquement actives, exprimées en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids frais, qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produit de

¹ Dans les tableaux de résultats, certains échantillons sont initialement testés de manière qualitative par une analyse multi-résidus. Dans le cas d'un signal positif, ils feront l'objet d'un test ciblé et quantitatif de confirmation afin d'être déclaré comme conforme ou non conforme. Les analyses mentionnées comme non conformes dans le tableau des résultats fournis ont toutes fait l'objet d'une confirmation. Une exception est à mentionner pour les analyses rapportées pour les substances de la classe B2b (anticoccidiens), dont les résultats ne doivent donc être considérés que comme des suspensions de non-conformité en méthode multi-résidus.

dégradation, ainsi que leurs métabolites restant présents dans les aliments produits à partir d'animaux.

Tendance observationnelle : constatation visuelle des évolutions possibles de séries chronologiques de données. Relatif à l'observation de tendance (EFSA, 2010 ; avis 21-2012 et 21-2015 du SciCom).

Tendance statistique : tendance déterminée suite à un processus d'analyse de tendance qui est une analyse arithmétique sur une série chronologique de données (EFSA, 2010 ; avis 21-2012 et 21-2015 du SciCom) ; la courbe de tendance sera assortie d'une *p-value* donnant une information sur son degré de significativité ($p \leq 0.05$ c.-à-d. 5%). La *p-value* peut être considérée comme une quantification numérique de la probabilité (de 0 à 1) qu'une différence/occurrence observée soit due au hasard résultant du processus d'échantillonnage.

Considérant les discussions menées durant les réunions du groupe de travail du 21 mars 2017 et du 2 mai 2017 ainsi que lors de la séance plénière du 16 juin 2017,

le Comité scientifique émet l'avis suivant:

3. Introduction

La présence de substances non autorisées et de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments peut poser un risque pour la Santé publique. Un cadre législatif européen (Règlements 37/2010 et 882/2004, Directives 96/23/CE et Décision 97/747/CE) définit les limites maximales permises dans les aliments ainsi que les plans de contrôle de la présence de ces résidus dans la chaîne alimentaire. La thématique des résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation est particulièrement prégnante à l'heure actuelle, notamment dans le contexte du développement des résistances microbiennes aux antibiotiques.

En Belgique, le « programme d'analyses » de l'AFSCA constitue la base de l'organisation de la surveillance de la chaîne alimentaire. Le programme d'analyses s'articule autour d'un programme d'inspections pluriannuel ainsi que d'un programme d'analyses pluriannuel faisant l'objet d'un ajustement annuel. Cette approche de la programmation permet au fil des années de contrôler l'ensemble des opérateurs et de couvrir une gamme plus importante de produits, tout en considérant les capacités logistiques, analytiques et budgétaires disponibles. Le programme d'analyses et ses modifications sont réalisés au sein de la Direction Générale Politique de contrôle (DG PCCB) de l'AFSCA.

Le Business Plan 2015-2017 de l'AFSCA souligne l'importance d'une collaboration étroite du Comité scientifique dans l'évaluation des risques qui sous-tend l'élaboration d'un programme d'analyses scientifiquement fondé, pluriannuel mais faisant l'objet d'un ajustement annuel. Aussi, la DG PCCB a-t-elle choisi de consulter le Comité scientifique, chaque année, sur plusieurs thèmes de contrôle choisis (santé animale, santé végétale, mycotoxines, allergènes, contaminants microbiologiques, contaminants chimiques, etc.)

Dans ce contexte, il est demandé au Comité scientifique :

- « d'évaluer les résultats des analyses liés aux résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ainsi qu'aux défauts de garanties (additifs ou médicaments) dans les aliments et pour les données qui s'y prêtent, de réaliser l'observation et l'analyse des éventuelles tendances (*question 1*). Une comparaison avec la situation dans d'autres états membres serait souhaitable ;
- d'identifier les lacunes du programme relatif aux substances médicamenteuses dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, notamment les combinaisons « matrice/danger » qui ne sont pas couvertes par la programmation mais qu'il s'avérerait particulièrement pertinent d'évaluer dans le cadre de la sécurité de la chaîne alimentaire (*question 2*) ; le cas échéant, en absence de norme, le Comité scientifique proposerait des limites d'action pour ces nouvelles combinaisons « matrice/danger » ;

- de préciser les modalités pour la mise en place d'un programme d'analyses pluriannuel, basé sur les risques, permettant respectivement de détecter ou d'estimer la prévalence des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ainsi que les défauts de garanties (additifs ou médicaments) dans les aliments (*question 3*) ».

Le programme d'analyses est établi sur base de la procédure 2009/78/PCCB « Méthodologie pour l'élaboration du programme des contrôles officiels de l'AFSCA » (version 5) et plusieurs avis du Comité scientifique y sont relatifs (notamment les avis 21/2012 et 21/2015 concernant les prérequis aux analyses de tendance, la méthodologie relative et son application dans des analyses de cas). Le programme des analyses doit avant tout prioritairement suivre les prescriptions réglementaires européennes (notamment de la Directive 96/23/CE, le nombre d'analyses à effectuer y étant basé sur des pourcentages des quantités des différentes productions) et peut ensuite être adapté suivant les analyses de risque *ad hoc* réalisées par les experts de la programmation. Le cadre législatif européen (Règlement 2017/625) est actuellement en train de passer d'un échantillonnage basé sur la production vers un échantillonnage basé sur le risque (Sterk, 2015).

En Belgique, l'approche du programme de vigilance est utilisée pour les contrôles des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux.

Le cas échéant, l'expert vérifie que les critères fixés par la législation EU sont au moins respectés. Cette législation précise notamment :

- les espèces/produits à viser dans l'échantillonnage ;
- pour chaque espèce/produit, les groupes (substances anabolisantes et substances interdites / médicaments vétérinaires / contaminants) à rechercher ;
- le nombre minimal d'échantillons à analyser pour chaque espèce/produit, au total et par groupe de substances.

L'approche statistique retenue dans le cadre du programme de vigilance est basée sur un niveau de prévalence à contrôler (1%, 2,5%, 5% ou 10%) avec un niveau de confiance donné (90%, 95%, 99%) et une approximation normale d'une distribution hypergéométrique (Maudoux et al., 2006). Cette méthodologie fait appel aux critères d'« effet néfaste », d'« occurrence » et de « contribution » pour déterminer le niveau de prévalence à contrôler et le niveau de confiance.

Le nombre d'analyses est calculé de telle manière que, si la prévalence réelle se situe en dessous du niveau de prévalence à contrôler, tous les échantillons prélevés fourniront un résultat « négatif ». Le niveau de confiance indique le degré de certitude que la prévalence réelle soit effectivement bien en dessous du niveau de prévalence à contrôler, si tous les échantillons fournissent un résultat négatif.

La répartition du nombre d'analyses entre les matrices et les lieux d'échantillonnage est réalisée sur base de choix personnels de l'expert basés sur une analyse de risque.

L'approche du programme de surveillance est utilisée pour programmer les contrôles des concentrations garanties de substances actives dans les aliments médicamenteux ainsi que celles des anticoccidiens et des antibiotiques dans les aliments pour animaux.

L'approche statistique retenue dans ce cadre est basée sur une approximation normale de la distribution d'échantillonnage d'une proportion (prévalence), pour laquelle sont fixés le niveau de prévalence attendue, le niveau de confiance et la précision souhaitée (Maudoux et al., 2006).

Les résultats des analyses des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ainsi que des contrôles de garanties (additifs ou médicaments) dans les aliments réalisés par l'AFSCA entre les années 2012 et 2015 ont été fournis ainsi que les détails de la programmation de contrôle de ces substances pour l'année 2017 (tableau II en annexes).

4. Remarques générales

Au niveau des tendances, les résultats du programme d'analyses « résidus de médicaments » montrent globalement une tendance statistique à la baisse des chiffres de proportion de non-conformité (le terme « prévalences » utilisé par l'EFSA sera utilisé par la suite pour cette proportion) observées au cours de la période 2012-2015 (Tableau III et Figure 1, résultat « DRCP », en annexes). Ces chiffres sont surtout marqués pour les anticoccidiens (B2b), avec une tendance statistique à la baisse. Des tendances observationnelles à la baisse ou stationnaires sont notées pour les prévalences de toutes les autres classes de substances, pour la détection de contaminations (*carry over*) par des additifs ou des médicaments dans les aliments complémentaires, complets, médicamenteux et prémélanges médicamenteux pour les animaux, ainsi que pour les teneurs garanties en médicaments dans ces mêmes aliments. Le Comité scientifique souligne l'importance de l'analyse des tendances/l'observation de tendances et leur communication au secteur pour la justification des actions correctives entreprises ou l'encouragement des efforts consentis.

Les prévalences observées pour les résidus de médicaments sont systématiquement inférieures à 1%, sauf pour les anticoccidiens (B2b ; 1,24%). Or les prévalences basses impactent négativement les analyses de tendance, notamment en raison d'un plus grand nombre d'échantillons nécessaire pour les valider (Avis du SciCom 21-2012). D'un autre côté, l'approche statistique utilisée pour le programme de vigilance est développée afin de maximiser la certitude de détecter une prévalence limite (1%, 2,5%, 5%, 10%). Selon la méthodologie, une non-conformité suffit pour statuer avec une confiance donnée (intervalle de confiance) que la prévalence de la population analysée n'est plus inférieure à cette prévalence à contrôler. Par exemple, sur base de la méthodologie, 1 échantillon non-conforme sur 298 analysés devrait permettre de conclure avec une confiance de 95% que la prévalence de 1% est atteinte et/ou dépassée (l'estimation ponctuelle de la prévalence observée, hors intervalle de confiance, serait par contre de $1/298=0,3\%$). Toutes les tendances observées et statistiques doivent donc être précautionneusement étudiées ou discutées, et les prévalences observées doivent être interprétées avec leur intervalle de confiance dans lequel la prévalence réelle pourrait se situer sur base de l'échantillonnage réalisé.

Au niveau des matrices et paramètres nécessitant un focus particulier, le problème des résistances microbiennes implique une réévaluation de l'évaluation de risque portée sur les résidus d'antibiotiques dans les matrices alimentaires et les aliments médicamenteux destinés aux animaux de la chaîne alimentaire. En considération avec les tendances actuellement constatées à l'EFSA, une attention particulière doit être portée aux antibiotiques pouvant être détectés dans le miel (les antibiotiques, or substances interdites, actuellement considérés par le plan de contrôle de l'AFSCA sont: les tétracyclines, la streptomycine, les macrolides, les sulfonamides) mais également par répercussion sur les différents produits qui sont liés à l'apiculture (dossier SciCom 2016-27 en cours sur les résidus dans la cire d'abeille). La tendance européenne en matière de détection des résidus d'antibiotique va vers une détection de l'utilisation d'antibiotiques qui serait davantage en amont de la chaîne alimentaire (à la ferme, via le développement de « quick test ». Le focus se dirige également vers la détection de concentrations plus basses, en dessous des LMRs, de façon à surveiller l'usage total des

antibiotiques et autres médicaments, ceci incluant l'usage illégal des substances interdites. Cela nécessitera le développement et la validation de méthodes analytiques portant parfois sur de nouvelles matrices comme les plumes, la salive ou les fumiers (Berendsen et al., 2013, 2015; Sterk, 2015).

Au niveau de la méthodologie d'analyse des résultats, le Comité scientifique émet l'avis qu'une harmonisation dans l'enregistrement des contrôles ainsi qu'une simplification et une structuration de leur présentation cohérente à la nomenclature européenne devraient faciliter l'étude subséquente des données (détermination des prévalences par groupe de substances, par matrice et par espèce, tendances et valeurs prédictives) ainsi que leur comparaison avec celles d'autres états membres.

5. Tendances et comparaison des résultats avec ceux d'autres états membres

L'analyse de tendance et l'observation des tendances (Figure 1) réalisées sur l'entièreté du programme d'analyses des résidus de médicaments (classes A6, B1, B2a-e, B3e) présente une tendance significative à la baisse ($p\text{-value} = 0.004$). A l'exception de la classe B2b (anticoccidiens) pour laquelle une tendance significative à la baisse ($p\text{-value} = 0.025$) peut être montrée, les tendances identifiées pour chacune des classes en particulier ne sont par contre qu'observationnelles (pas significatives ; $p\text{-value} \geq 0.05$) :

- les classes A6 (substances interdites), B2c (pyréthroïdes), B2d (sédatifs) et B3e (colorants) ne montrent aucune indication de tendance ;
- une tendance non significative à la baisse est notée pour les classes B1 (antibiotiques), B2a (anthelminthiques), B2e (AINS), sur les contaminations croisées des aliments médicamenteux et dans les garanties de teneurs pour les aliments médicamenteux.

Les tendances rapportées par les Figures 2 et 3 en annexes sont celles du troisième niveau hiérarchique du tableau des résultats 2012-2015 du plan de contrôle (lorsque le niveau de prévalence du 2^e niveau hiérarchique, celui de la classe de substance, le nécessitait) :

- A6 : chloramphénicol, dapsons, nitrofuranes (multi-résidus), nitrofuranes (métabolites), nitroimidazoles
- B1 : antibiotiques (multi-résidus), macrolides (multi-résidus sur le miel), quinolones (multi-résidus), streptomycine (sur le miel), sulfonamides (multi-résidus sur le miel), tétracyclines (multi-résidus)
- B2a : anthelminthiques (multi-résidus), avermectines (multi-résidus), benzimidazoles (multi-résidus)
- Contaminations croisées des aliments médicamenteux (CAF) : aliments médicamenteux, aliments complémentaires, prémélanges médicamenteux.

Les analyses de tendances réalisées au 3^e niveau hiérarchique ne donnent toutes que des tendances observationnelles (pas significative, $p\text{-value} > 0.05$).

Les comparaisons avec le rapport de 2014 de l'EFSA sont compliquées par l'hétérogénéité des modalités et du rapportage des différents plans de contrôle des Etats membres, notamment en ce qui concerne la comparaison des prévalences calculées. Cependant, les tendances européennes sont comparables aux tendances du plan de contrôle belge avec, notamment, une diminution des prévalences pour les anticoccidiens (B2b). Les experts de l'EFSA mettent cette

tendance en relation avec l'entrée en vigueur d'une réglementation plus stricte dans le secteur de la volaille (Directive 2009/8 de la Commission). Pour l'Europe, la plus haute fréquence de résultats non conformes dans le groupe des antibiotiques (B1) a été trouvée dans le miel. Au cours de l'année 2014, les plus hautes proportions d'analyses non conformes en Europe pour les classes B1 (antibiotiques) et B2 (autres médicaments vétérinaires) sont retrouvées dans l'espèce équine ainsi que chez le gibier d'élevage comparativement aux autres espèces (à l'exception de la sous-classe B2b des sédatifs pour laquelle l'espèce d'intérêt reste l'espèce porcine). Ces faits devraient être pris en considération pour les évaluations de risque et les plans de contrôle sur les denrées à l'importation ainsi que pour le programme de contrôle national.

En France, le rapport de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) des résultats du plan de surveillance pour l'année 2015 mentionne que dans le secteur des productions animales, 92% de prélèvements ont été réalisés en élevage et en abattoir et c'est la filière boucherie (bovins, ovins/caprins, porcins et équins) qui a subi la plus forte pression de contrôle avec 68,8% des prélèvements (dont 61% pour la seule filière bovine). La recherche des substances interdites (A) et des résidus de médicaments vétérinaires (B) concernaient respectivement 35,2% et 25,9% du total des analyses. Les taux de non-conformité dans les prélèvements pour la campagne de 2015 (pour tous les résidus chimiques, donc y compris les contaminants chimiques environnementaux tels que les métaux lourds) sont présentés par filière au Tableau IV en annexes. La répartition des prélèvements, outre les prescriptions de la Directive 96/23/CE, est réalisée sur base d'une évaluation de risque prenant notamment en compte les nombres de non-conformités relevées les années précédentes. La figure 4 en annexes montrent l'évolution des prévalences par filière au cours de la période 2008 à 2015. Pour la filière bovine, les proportions de non-conformité, comparées entre les années 2014 et 2015, sont nettement plus importantes pour les résidus des classes B1 (antibiotiques) et dans une moindre mesure pour ceux de la classe B2. Pour les antibiotiques, les experts français mettent cela en relation avec l'utilisation d'une méthode multi-résidus en dépistage qui a permis de mieux détecter les non-conformités à l'abattoir à niveau de ciblage égal. Il est recommandé d'analyser les résultats des autres États membres (EFSA) pour l'année 2015 et celle de la Belgique pour les années 2016 et 2017 par rapport aux données de la France et, dans l'hypothèse d'une prévalence de non-conformité accrue, de vérifier qu'elle soit bien due à l'utilisation d'une méthode plus sensible.

6. Approche statistique du programme d'analyses

Deux approches différentes sont utilisées pour la programmation des analyses réalisés par l'AFSCA, avec dans le cas de ce dossier :

- une approche de vigilance (être certain de détecter avec un certain degré de certitude une proportion de présence d'une substance qui ne peut se retrouver dans la chaîne alimentaire) ;
- une approche de surveillance (un plan d'échantillonnage suffisant que pour permettre de déterminer avec un certain niveau de certitude la proportion de la présence d'une substance dans la chaîne alimentaire)

Ces deux approches sont basées sur des méthodologies statistiques différentes (Procédure 2009_78_PCCB de l'AFSCA) (Maudoux et al., 2006). L'approche de vigilance est exclusivement utilisée dans le cas des contrôles relatifs aux résidus de médicaments vétérinaires sauf pour le contrôle des teneurs garanties pour laquelle la méthodologie de surveillance est utilisée.

La méthodologie statistique d'échantillonnage actuellement utilisée est basée sur deux assumptions :

- une population infinie à échantillonner ;
- des tests présentant une sensibilité et une spécificité de 100%.

Bien que la sensibilité et la spécificité individuelle de chacun des tests utilisés ne puissent être pratiquement et facilement prises en compte, le Comité scientifique attire l'attention sur la sous-estimation de l'échantillonnage réellement nécessaire qu'entraîne la surestimation des valeurs intrinsèques des tests.

Le niveau de prévalence à contrôler est actuellement déterminé sur une cote d'« effet néfaste » (une cote de 1 implique une prévalence de 10% à contrôler ; 2, 5% ; 3, 2.5% ; 4, 1%), elle-même déterminée sur base d'opinion d'experts (en concertation avec le Comité scientifique). Or les données tant au niveau belge qu'europpéen, montrent des prévalences souvent inférieures à 1% pour les résidus de médicaments. Afin de rationaliser la méthodologie, le Comité scientifique émet l'avis que la détermination des prévalences à contrôler pourrait également s'appuyer (dans la mesure où le nombre d'analyses reste pratiquement réalisable) sur les niveaux de prévalences observés, en ce compris leurs intervalles de confiance, et leur analyse de tendance dans le plan belge ou sur base de ceux rapportés pour les pays européens les plus représentatifs de notre situation épidémiologique. Les analyses de tendance pourront porter leur fruit au travers de l'intégration de leurs résultats dans les critères d'« occurrence » et de « contribution » intervenant dans la méthodologie de vigilance. De la même façon, la méthodologie de détection qualitative fera également intervenir un niveau de risque de première espèce (α ; 99%, 95% ou 90%) qui est sans doute le paramètre le plus important à côté de la prévalence attendue dans la détermination d'un échantillonnage de détection qualitative.

Dans l'hypothèse d'une position conservatrice de la stratégie de programmation et en considération de la problématique actuelle des résistances aux antibiotiques, le Comité scientifique propose une réévaluation de la cote d'« effet néfaste » attribuée aux différents antibiotiques, et ceci en prenant en compte notamment le récent rapport de l'OMS sur les antibiotiques critiques (WHO, 2016) ainsi que la liste des antibiotiques d'importance vétérinaire éditée par l'OIE et récemment remise à jour (OIE, 2015).

L'analyse des tendances s'affine lorsque les données de séries chronologiques sont plus nombreuses. Les séries chronologiques fournies devraient donc être les plus nombreuses possibles, dans la limite de leur représentativité et de leur homogénéité quant à la méthodologie d'analyse (sensibilité et spécificité des tests réalisés, description de la matrice utilisée, méthodologie d'échantillonnage).

Concernant la méthodologie d'échantillonnage, le Comité scientifique souligne l'importance de la définition préalable de la population à échantillonner et notamment dans ses différents niveaux hiérarchiques (région, troupeau/ abattoir/lieu de fabrication ou d'utilisation d'un aliment médicamenteux, animal/carcasse). Dans le cas de multiples niveaux hiérarchiques, une stratégie stratifiée sur le niveau hiérarchique supérieur est généralement recommandée (EFSA, 2013). Il s'agira donc pratiquement d'identifier des profils de risque ou d'opérateur dans la chaîne alimentaire pour les paramètres sélectionnés.

Le Comité scientifique attire l'attention du gestionnaire de risque sur le but identifié dans l'élaboration statistique du programme d'échantillonnage. Les prérequis prévalant à l'échantillonnage pour une stratégie de vigilance, de surveillance ou d'analyse de tendance sont

différents. Le Comité scientifique recommande que la stratégie statistique du plan de contrôle soit réévaluée sur base non seulement des prescriptions légales (la réglementation européenne renforce progressivement la notion d'analyse de risque dans la détermination de l'échantillonnage nécessaire pour les programmes de contrôle de la chaîne alimentaire, voir Règlement 2017/625 du Parlement européen et du Conseil) mais également d'objectifs préalablement déterminés pour ses aspects pratiques (par exemple, sélection de la meilleure matrice pour une méthode multi-résidus).

7. Modalités pour l'établissement d'un programme de surveillance/vigilance pluriannuel

La réglementation européenne (Directive 96/23/CE) impose jusqu'à maintenant un rapportage annuel pour certaines substances (incluses en Belgique dans l'échantillonnage de type vigilance). La nouvelle réglementation (Règlement 2017/625) renforcera le poids des analyses de risque propre à chaque Etat membre dans la détermination de l'échantillonnage (Danaher et al., 2016). Les considérations mentionnées au point 6 pourront donc être prises en compte pour l'établissement des prévalences attendues. Le risque α à considérer (c'est-à-dire, en termes statistiques, le risque de première espèce ou encore, dans ce contexte particulier, le risque de conclure à tort que deux échantillons appartiennent à deux populations différentes alors qu'ils sont issus de la même population) est une décision du gestionnaire de risque qui devra être posé sur base de la dangerosité de la substance ou de l'impact indirect de son utilisation sur la santé du consommateur (exemple du développement des résistances aux antibiotiques). Pour les programmes de surveillance, les intervalles d'échantillonnages et les échantillons pourraient par contre être modifiés en fonction des objectifs poursuivis par le gestionnaire de risque (confirmation d'une tendance existante, détermination d'une prévalence réelle ponctuelle (incidente) au cours d'une période du programme de surveillance pluriannuel) ou sur base d'une évaluation de risque jugée moindre.

Le Comité scientifique souligne qu'une programmation pluriannuelle devra conserver de la souplesse de façon à pouvoir s'adapter à toute augmentation momentanée d'un risque connu ou encore inconnu à ce jour.

8. Lacunes dans les combinaisons matrice/danger non couvertes et matrices d'attention

Le choix des combinaisons matrice/danger à surveiller, ainsi que du lieu de prélèvement, fait suite notamment à la confrontation d'un certain nombre de données : obligations réglementaires européennes, recommandations et appel à données, résultats des précédents plans de contrôle, données de prévalence humaine, suivi de littérature scientifique, alertes sanitaires (RASFF), développement des capacités analytiques et des connaissances, données d'exposition.

Les couples matrice/danger peuvent donc être surveillés :

- en continu, afin de suivre le niveau de contamination des productions vis-à-vis de dangers (substance interdites) pour le consommateur ;
- ponctuellement, pour vérifier ou connaître la situation sanitaire nationale par rapport à un danger donné.

Le Comité scientifique estime que les combinaisons matrice/dangers présentées dans le programme d'analyses « résidus de médicaments » couvrent l'ensemble des risques actuellement identifiés pour les résidus de médicaments. Certains risques émergents devront faire l'objet dans un futur proche d'une analyse de risque spécifique (Danaher *et al.*, 2016), par exemple les résidus potentiels de médicaments dans les sources de protéines alternatives comme celles d'insectes (avis 14-2014 du SciCom ; van der Spiegel *et al.*, 2013). De nouvelles matrices, se trouvant plus en amont de la chaîne alimentaire, devront également éventuellement attirer l'attention des gestionnaires de risque en fonction des tendances européennes pour la détection de l'utilisation des antibiotiques (voir point 4 ci-dessus).

Une seule remarque est formulée concernant la recherche de chloramphénicol à l'abattoir. Actuellement, cette recherche est réalisée dans les abats et le tissu musculaire. Les abats prélevés pour cette vérification correspondent aux intestins. Le foie ou les reins (organes de détoxification et d'élimination) conviendraient mieux pour le chloramphénicol (Tajik *et al.*, 2010). Cette remarque est également valable pour d'autres substances interdites qui seraient recherchées sur matrice « abat » à l'abattoir. Il est néanmoins noté qu'une attention particulière devra être portée à la limitation du nombre de matrice prélevées pour des considérations pratiques. Dans ce contexte, l'utilisation de méthodes multi-résidus permettent un screening large et qualitatif de la matrice sélectionnée pour plusieurs paramètres à la fois. Les paramètres suspects sont ensuite confirmés par une méthode quantitative. Cette stratégie doit permettre d'augmenter le nombre d'échantillons soumis au screening qualitatif, de là améliorer la précision et l'exactitude des paramètres statistiques associés à la procédure d'échantillonnage ainsi qu'une meilleure capacité de détection (vigilance) ou d'estimation de prévalence réelle (surveillance), surtout dans les cas de prévalence observées initiales très basses.

Concernant les dangers, une réévaluation de la priorité donnée aux antibiotiques recherchés ainsi qu'à la cote d'« effet néfaste » qui leur est accordée devra être réalisée sur la base des résistances actuellement constatées tant en médecine humaine que vétérinaire. Ces analyses croisées devront ainsi être réalisées (dossier SciCom 2017-10 en cours sur le monitoring des résistances aux antimicrobiens) ainsi que sur base des listes récemment édictées par l'OMS et l'OIE à propos des antibiotiques dits « critiques » (WHO 2016). Les données d'utilisation des antibiotiques en Belgique disponibles via BelVet-SAC (*Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption*) pourront également être utilisées pour les analyses de risque de façon à pouvoir éventuellement prioriser les contrôles sur les substances les plus utilisées. Les méthodes de détection qualitative de premier screening de type « multi-résidus » devront inclure ces antibiotiques critiques s'ils sont d'usage courant en médecine vétérinaire. Les analyses de risque pourront prendre aussi en compte les abatages d'animaux de poids exceptionnel (comme par exemple les porcelets plus gros que 30 à 40 kg au sevrage étant donné que 80% des antibiotiques utilisés dans l'espèce porcine le sont dans les dix premières semaines de vie des animaux).

9. Conclusions

Le Comité scientifique prend note des données et des résultats du programme d'analyses des résidus de médicaments dans la chaîne alimentaire belge (période 2012-2015). Sur l'ensemble du programme d'analyses portant sur les résidus de médicaments, une tendance significative à la baisse pour les prévalences (proportions de non-conformité) est constatée, qui confortent les mesures de réglementation et la stratégie de contrôle appliquées jusqu'à l'heure actuelle. Les tendances pour chaque sous-catégorie du plan sont parfois significatives mais la plupart du temps pas. La Belgique montre pour cette partie de son plan de contrôle des tendances similaires à celles rapportées par l'EFSA. L'espèce équine et le gibier d'élevage constituent des espèces

d'intérêt ainsi que le miel comme matrice en ce qui concerne les antibiotiques pour les prochaines analyses de risque à réaliser dans les plans de programmation de contrôle. Le Comité scientifique émet un avis favorable sur le programme d'analyses déterminé pour 2017.

10. Recommandations

Pour les plans d'échantillonnage futurs, le Comité scientifique recommande la prise en compte et la comparaison (dans les marges de leurs intervalles de confiance), des prévalences calculées rétrospectivement via le plan de contrôle, à côté des prévalences déterminées sur avis d'experts (via les cotes d'effets néfaste, d'occurrence et de contribution).

Le Comité scientifique recommande également de considérer ou de développer des méthodes permettant la détection de concentrations en résidu plus basses, en dessous des LMRs, de façon à surveiller l'usage total des médicaments, en particulier des antibiotiques dans le contexte du développement des résistances microbiennes mais également d'autres substances médicamenteuses, ceci incluant l'usage illégal des substances interdites. Cela nécessitera le développement et la validation de méthodes analytiques portant parfois sur de nouvelles matrices comme les plumes, la salive ou les fumiers.

Le Comité scientifique souligne l'utilité de l'incorporation dans les analyses de tendances des données chronologiques (périodes) les plus longues permises par l'homogénéité des méthodologies d'échantillonnage et d'analyse.

Le Comité scientifique recommande une réévaluation des différentes cotes attribuées aux antibiotiques dans la stratégie de vigilance. Celle-ci devrait être réalisée sur base du développement des résistances aux antimicrobiens telles que déterminée en Belgique ainsi que sur base des récentes données de l'OMS et de l'OIE concernant les antibiotiques jugés comme critiques. Les données d'utilisation des antibiotiques en Belgique (BelVet-SAC) devront être également mises à profit.

Pour le chloramphénicol, le Comité scientifique recommande d'envisager également, dans les limites de la rationalisation du nombre de matrices à prélever, les matrices « foie » et/ou « rein » pour sa recherche à l'abattoir.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr E. Thiry (Se.)

Bruxelles, le 05/09/2017

Références

- Berendsen, B. J. A., Bor, G., Gerritsen, H. W., Jansen, L. J. M. & Zuidema, T. (2013).** The disposition of oxytetracycline to feathers after poultry treatment. *Food Addit Contam Part A* **30**, 2102–2107.
- Berendsen, B. J. A., Wegh, R. S., Memelink, J., Zuidema, T. & Stolker, L. A. M. (2015).** The analysis of animal faeces as a tool to monitor antibiotic usage. *Talanta* **132**, 258–268.
- Danaher, M., Shanahan, C., Butler, F., Evans, R., O'Sullivan, D., Glynn, D., Camon, T., Lawlor, P. & O'Keefe, M. (2016).** Risk-based approach to developing a national residue sampling plan for testing under European Union regulation for veterinary medicinal products and coccidiostat feed additives in domestic animal production. *Food Addit Contam Part A* **33**, 1155–1165.
- DGAL (2015).** Surveillance sanitaire des denrées animales et végétales : bilan 2015 des plans de surveillance et de contrôle. Disponible en ligne : <http://agriculture.gouv.fr/telecharger/82490?token=b5b733b50f9479cdfc5b094b4a7efc73>.
- EFSA (2010).** Technical specifications for monitoring Community trends in zoonotic agents in foodstuffs and animal populations. *EFSA journal* **8**, 1530.
- Heinze, G. & Schemper, M. (2002).** A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* **21**, 2409–2419. John Wiley & Sons, Ltd.
- Maudoux, J. -P., Saegerman, C., Rettigner, C., Houins, G., Van Huffel, X. & Berkvens, D. (2006).** Food safety surveillance through a risk based control programme: Approach employed by the Belgian Federal Agency for the safety of the food chain. *Vet Q* **28**, 140–154. Taylor & Francis Group .
- OIE (2015).** Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (rédigée et mise à jour par l'OIE en 2015). Disponible en ligne : <http://www.oie.int/fr/pour-les-medias/amr-fr/>
- SciCom (2012).** Avis 21-2012 du Comité scientifique du 15 juin 2012. Optimisation de la méthodologie du programme de contrôle: taille d'échantillonnage pour l'analyse des tendances (dossier Sci Com 2011/01: auto-saisine). Disponible en ligne : http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2012/_documents/AVIS21-2012_FR_DOSSIER2011-01_001.pdf
- SciCom (2014).** Avis 14-2014 du Comité scientifique du 12 septembre 2014 et validé par le Collège du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) le 3 septembre 2014. Sécurité alimentaire des insectes destinés à la consommation humaine (dossier Sci Com 2014/04 et dossier CSS n° 9160). Disponible en ligne : http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2014/_documents/AVIS14-2014_FR_DOSSIER2014-04_000.pdf
- SciCom (2015).** Avis 21-2015 du SciCom du 4 novembre 2015. Application de l'observation de tendances et de l'analyse de tendances aux résultats du plan de contrôle de l'AFSCA (dossier Sci Com 2013/07 : autosaisine) Disponible en ligne : http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2015/_documents/AVIS21-2015_FR_DOSSIER_2013-07_000.pdf.

TajikH., Malekinejad H., Razavi-Rouhani S.M., Pajouhi M.R., Mahmoudi R., Haghnazari A. (2010). Chloramphenicol residues in chicken liver, kidney and muscle: a comparison among the antibacterial residues monitoring methods of Four Plate Test, ELISA and HPLC. *Food Chem Toxicol* **48**, 2464-2468.

van der Spiegel, M., Noordam, M. Y. & van der Fels-Klerx, H. J. (2013). Safety of Novel Protein Sources (Insects, Microalgae, Seaweed, Duckweed, and Rapeseed) and Legislative Aspects for Their Application in Food and Feed Production. *Compr Rev Food Sci Food Saf* **12**, 662–678.

Sterk, S. S. (2015). Residue Control in the European Union, the Present and Future Challenges: Experiences From the Netherlands. *Procedia Food Sci* **5**, 278–281.

WHO (2016). Critically important antimicrobials for human medicine. 5th revision 2016. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. Geneva: World Health Organization.

Procédure 2009_78_PCCB de l'AFSCA. Version 5 du 03/11/2016, mise en application le 31/12/2016 Disponible en ligne : http://intranet.linux.ici/pccb/procedures-fr/ documents/2016-11-03_2009-PCCB78-FR-REV5.pdf

Procédure 2009_89_PCCB de l'AFSCA. Version 6 du 11/03/2016, mise en application le 31/03/2016. Disponible en ligne : http://intranet.linux.ici/pccb/procedures-fr/ documents/2016-03-11_AN_2009-PCCB89FRRev6_000.pdf

Présentation du Comité scientifique de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique: Secretariat.SciCom@afsca.be

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

S. Bertrand, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau

Conflits d'intérêts

P. Delahaut, J. Dewulf, L. Herman et E. Daeseleire (ILVO) ont signalé un intérêt, bien qu'aucun de ceux-ci n'ait été considéré comme un conflit d'intérêts.

Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques, les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis et les deux *deep readers* de l'avis (C. Saegerman et N. Speybroeck).

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de :

Membres du Comité scientifique : Philippe Delahaut (rapporteur), Jeroen Dewulf, Sarah De Saeger, Mia Eeckhout, Marie-Louise Scippo

Experts externes : Dirk Courtheyn (FAVV-AFSCA), Siska Croubels (UGent), Els Daeseleire (ILVO), Bruno Urbain (AFMPS)

Gestionnaires du dossier : Axel Mauroy, Pieter Depoorter

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres de l'administration suivants (comme observateurs) : Jean-Philippe Maudoux, Chantal Rettigner, Damien Van Oystaeyen (AFSCA-FAVV)

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 9 juin 2011.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.

Annexes

Tableau I : Groupes de substances telles que définies à l'annexe I de la Directive 96/23/CE

GROUPE A	Substances ayant un effet anabolisant et substances non autorisées	
	A1	Stilbènes, dérivés de stilbènes et leurs sels et esters
	A2	Agents antithyroïdiens
	A3	Stéroïdes
	A4	Resorcylic Acid Lactones (y compris Zeranol)
	A5	β -agonistes
	A6	Substances incluses dans l'annexe IV du règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil du 26 juin 1990
GROUPE B	Médicaments vétérinaires (y compris les substances non enregistrées qui pourraient être utilisées à des fins vétérinaires) et contaminants	
	B1	Substances antibactériennes, y compris sulfamides, quinolones
	B2	Autres médicaments vétérinaires
		B2a Anthelminthiques
		B2b Anticoccidiens, y compris nitroimidazoles
		B2c Carbamates et pyréthroides
		B2d Tranquillisants
		B2e Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
		B2f Autres substances exerçant une activité pharmacologique
	B3	Autres substances et contaminants environnementaux
		B3a Composés organochlorés, y compris PCB's
		B3b Composés organophosphorés
		B3c Eléments chimiques
		B3d Mycotoxines
		B3e Colorants
		B3f Autres

Tableau II : Programmation des analyses relatives aux contaminations par des résidus de médicaments dans les prélèvements d'origine animale, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux pour l'année 2017

Somme de AN	Quantité Actuelle	Étiquettes de colonnes
Étiquettes de lignes		2017
Abattoir		695
Foie		38
Avermectine (multirésidus screening)		38
Graisse		25
Fluméthrin		25
Plasma		23
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		23
Rein		44
Sédatifs (multirésidus screening)		44
Tissu musculaire (Viande)		561
Antibiotiques (multirésidus screening)		247
Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)		59
Benzimidazoles (multirésidus screening)		48
Carbadox		5
Chloramphenicol		39
Coccidiostatiques (multirésidus screening)		37
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		48
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		4
Olaquinox		5
Pyréthroïdes (multirésidus screening)		28
Quinolones (multirésidus screening)		35
Apiculteur		21
Miel		21
Chloramphenicol		1
Macroliden (multi-residu screening)		4
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		1
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		1
Streptomycine		4
Sulfonamides (multirésidus screening)		4
Tetracyclines (multirésidus screening)		4
Couvoir		105
Oeufs à couver		105
Antibiotiques (multirésidus screening)		21
Benzimidazoles (multirésidus screening)		21
Coccidiostatiques (multirésidus screening)		21
Quinolones (multirésidus screening)		25
Sulfonamides (multirésidus screening)		21
Etablissement de traitement du gibier		145
Tissu musculaire (Viande)		145
Avermectine (multirésidus screening)		50
Benzimidazoles (multirésidus screening)		50
Chloramphenicol		15
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		15
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		15
Exploitation agricole		1465
Aliments complets pour animaux		36
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		36
Aliments médicamenteux pour animaux		1429

Chloramphenicol	2
Lait	526
Anthelminthiques (multirésidus screening)	61
Antibiotiques (multirésidus screening)	61
Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)	61
Chloramphenicol	52
Coccidiostatiques (multirésidus screening)	2
Dapsone	60
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	52
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	22
Quinolones (multirésidus screening)	94
Sulfonamides (multirésidus screening)	61
Oeufs	404
Antibiotiques (multirésidus screening)	59
Benzimidazoles (multirésidus screening)	45
Chloramphenicol	14
Coccidiostatiques (multirésidus screening)	58
Dapsone	27
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	14
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	9
Quinolones (multirésidus screening)	119
Sulfonamides (multirésidus screening)	59
Tissu musculaire (Viande)	0
Antibiotiques (multirésidus screening)	0
Urine	61
Chloramphenicol	61
Volaille	10
Antibiotiques (multirésidus screening)	10
Fabricant	70
Aliments médicamenteux pour animaux	70
Médicaments Aliments Animaux	70
Ferme aquacole	74
Tissu musculaire (poisson)	74
Antibiotiques (multirésidus screening)	30
Avermectine (multirésidus screening)	10
Benzimidazoles (multirésidus screening)	10
Chloramphenicol	0
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	4
Quinolones (multirésidus screening)	20
Somme crystal violet + métabolites	0
Grossiste	55
(vide)	55
Détection additifs/médicaments	20
Utilisation antibiotique fermentation OGM	35
Point d'entrée des importations/PIF	2033
Abâts	50
Chloramphenicol	13
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	18
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	19
Crustacés	275
Antibiotiques (multirésidus screening)	44
Avermectine (multirésidus screening)	44
Benzimidazoles (multirésidus screening)	44
Chloramphenicol	50
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	50
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	35
Somme crystal violet + métabolites	8
Enzymes	10
Chloramphenicol	10

Miel	306
Chloramphenicol	45
Macroliden (multi-résidu screening)	44
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	40
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	45
Streptomycine	44
Sulfonamides (multirésidus screening)	44
Tetracyclines (multirésidus screening)	44
Poissons	183
Antibiotiques (multirésidus screening)	62
Avermectine (multirésidus screening)	24
Benzimidazoles (multirésidus screening)	21
Chloramphenicol	0
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	0
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	0
Pyréthroïdes (multirésidus screening)	24
Quinolones (multirésidus screening)	52
Somme crystal violet + métabolites	0
Prémélanges pour aliments pour animaux	13
Détection additifs/médicaments	13
Préparations de viande	26
Avermectine (multirésidus screening)	13
Benzimidazoles (multirésidus screening)	13
Viande	638
Antibiotiques (multirésidus screening)	213
Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)	56
Avermectine (multirésidus screening)	30
Benzimidazoles (multirésidus screening)	30
Carbadox	25
Chloramphenicol	55
Coccidiostatiques (multirésidus screening)	40
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	55
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	65
Olaquinox	25
Sédatifs (multirésidus screening)	44
(vide)	532
Antibiotiques (multirésidus screening)	4
Aquaculture Inde	100
Chloramphenicol	127
Dapsone	4
Détection additifs/médicaments	25
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	107
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	5
Tetracyclines (multirésidus screening)	100
Utilisation antibiotique fermentation OGM	60
(vide)	966
Compléments alimentaires	72
Sibutramine	36
Sildenafil	36
Miel	150
Macroliden (multi-résidu screening)	40
Streptomycine	40
Sulfonamides (multirésidus screening)	35
Tetracyclines (multirésidus screening)	35
Poissons	405
Antibiotiques (multirésidus screening)	135
Avermectine (multirésidus screening)	130
Benzimidazoles (multirésidus screening)	10
Pyréthroïdes (multirésidus screening)	130

Tableau III : Nombres de tests conformes et non-conformes, proportions de tests non-conformes du programme d'analyses de l'AFSCA en fonction des groupes de substances tels que déterminés à l'annexe I de la Directive 96/23/CE.

	2012			2013			2014			2015		
	non conformes	conformes	proportion de non conformité	non conformes	conformes	proportion de non-conformité	non conformes	conformes	proportion de non-conformité	non conformes	conformes	proportion de non-conformité
A6	4	2933	0,0014	5	2670	0,0019	6	3309	0,0018	3	2832	0,0011
B1	18	4190	0,0043	18	4203	0,0043	17	4329	0,0039	9	4349	0,0021
B2a	1	883	0,0011	1	888	0,0011	2	930	0,0021	0	972	0,0000
B2b*	15	510	0,0286	10	504	0,0195	6	552	0,0108	7	556	0,0124
B2c	0	243	0,0000	0	344	0,0000	0	343	0,0000	0	393	0,0000
B2d	1	494	0,0020	0	498	0,0000	0	528	0,0000	1	441	0,0023
B2e	4	767	0,0052	2	882	0,0023	5	888	0,0056	0	713	0,0000
B3e	0	146	0,0000	0	145	0,0000	0	155	0,0000	0	158	0,0000
Plan de contrôle (toutes substances)	43	10166	0,0042	36	10134	0,0035	36	11034	0,0033	20	10414	0,0019
Contaminations dans les aliments pour animaux*	17	525	0,0314	11	520	0,0207	14	504	0,0270	6	518	0,0115
Teneurs garanties dans les aliments médicamenteux pour animaux	41	334	0,1093	50	306	0,1404	27	297	0,0833	29	288	0,0915

* Les résultats obtenus en méthode multi-résidus n'ont pas toujours été confirmés pour un dépassement de la LMR par une méthode quantitative. Il s'agit donc plus pour la classe B2b d'une proportion de suspicion de non-conformité. Ceci impacte également indirectement les contaminations croisées en aliments médicamenteux.

Figure 1 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité dans le programme d'analyses de l'AFSCA relatif aux résidus de médicaments et aux teneurs garanties dans les aliments médicamenteux et en fonction des groupes de substances tels que déterminés à l'annexe I de la Directive 96/23/CE.

Les valeurs de p rapportées pour chaque courbe de tendance permettent d'en évaluer la significativité (p value < 0.05).

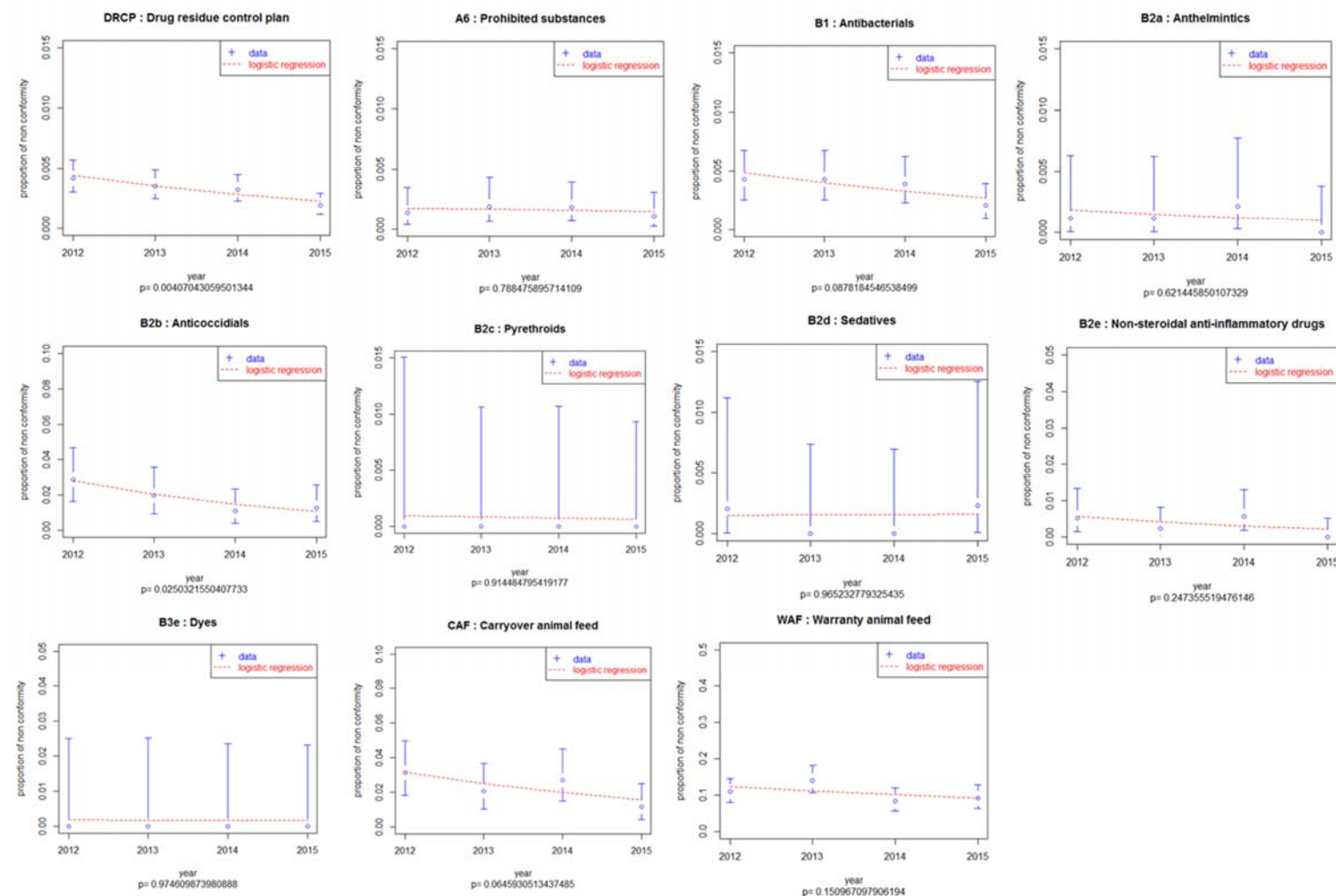


Figure 2 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité - 3^e niveau hiérarchique dans le tableau des résultats 2012-2015 : chloramphénicol, nitrofurane (multi-résidus), nitrofuranes (métabolites), nitroimidazoles, dapsone, antibiotiques (multi-résidus), macrolides (multi-résidus dans le miel), sulfonamides (multi-résidus dans le miel), streptomycine (miel).

Les valeurs de p rapportées pour chaque courbe de tendance permettent d'en évaluer la significativité (p value < 0.05).

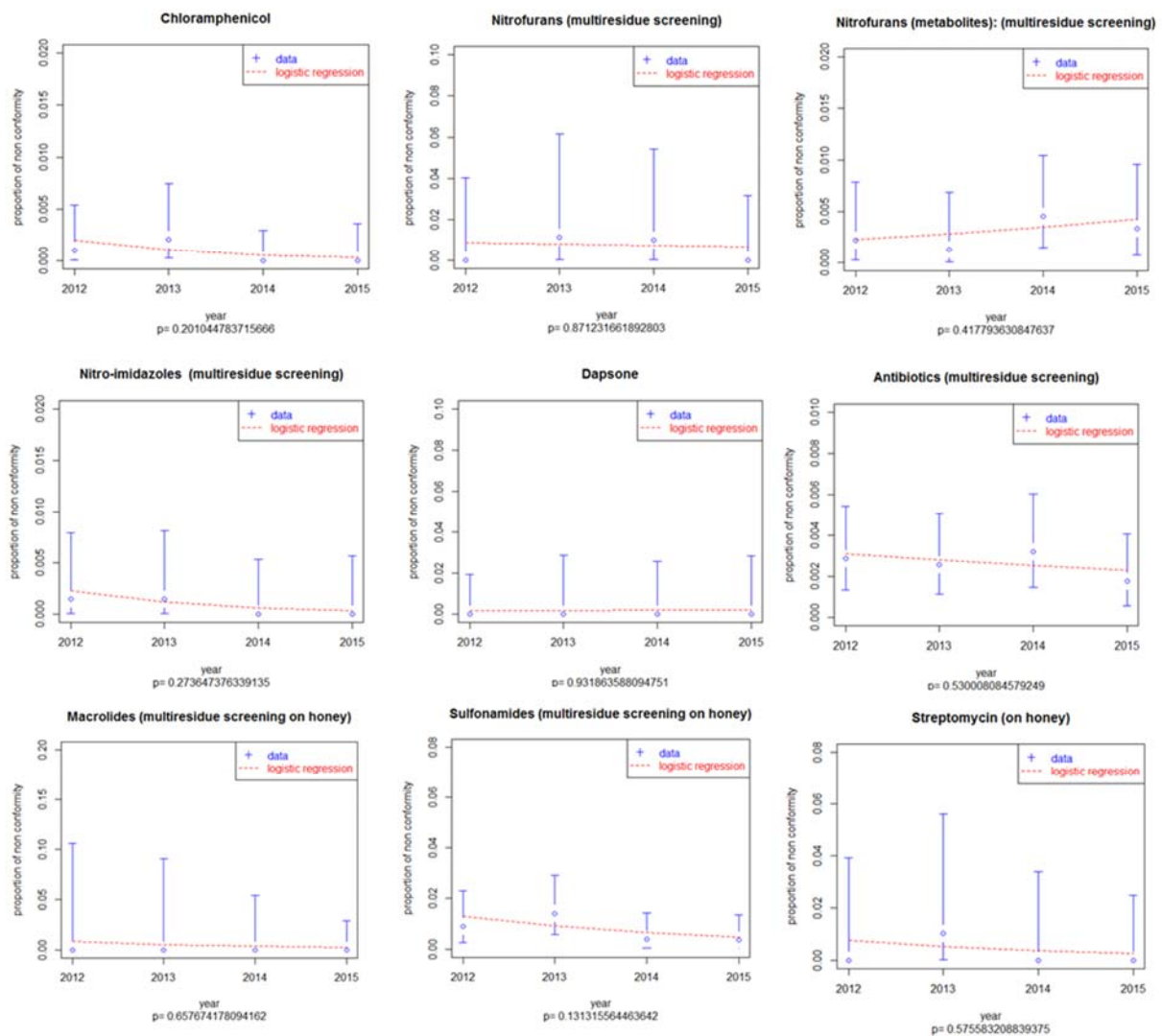


Figure 3 : Analyse statistique et observation de tendance sur la proportion de non-conformité - 3^e niveau hiérarchique dans le tableau des résultats 2012-2015 : tétracyclines (multi-résidus), quinolones (multi-résidus), anthelminthiques (multi-résidus), avermectines (multi-résidus), benzimidazoles (multi-résidus), aliments complémentaires, prémélanges médicamenteux, aliments médicamenteux, aliments complets.

Les valeurs de p rapportées pour chaque courbe de tendance permettent d'en évaluer la significativité (p value < 0.05).

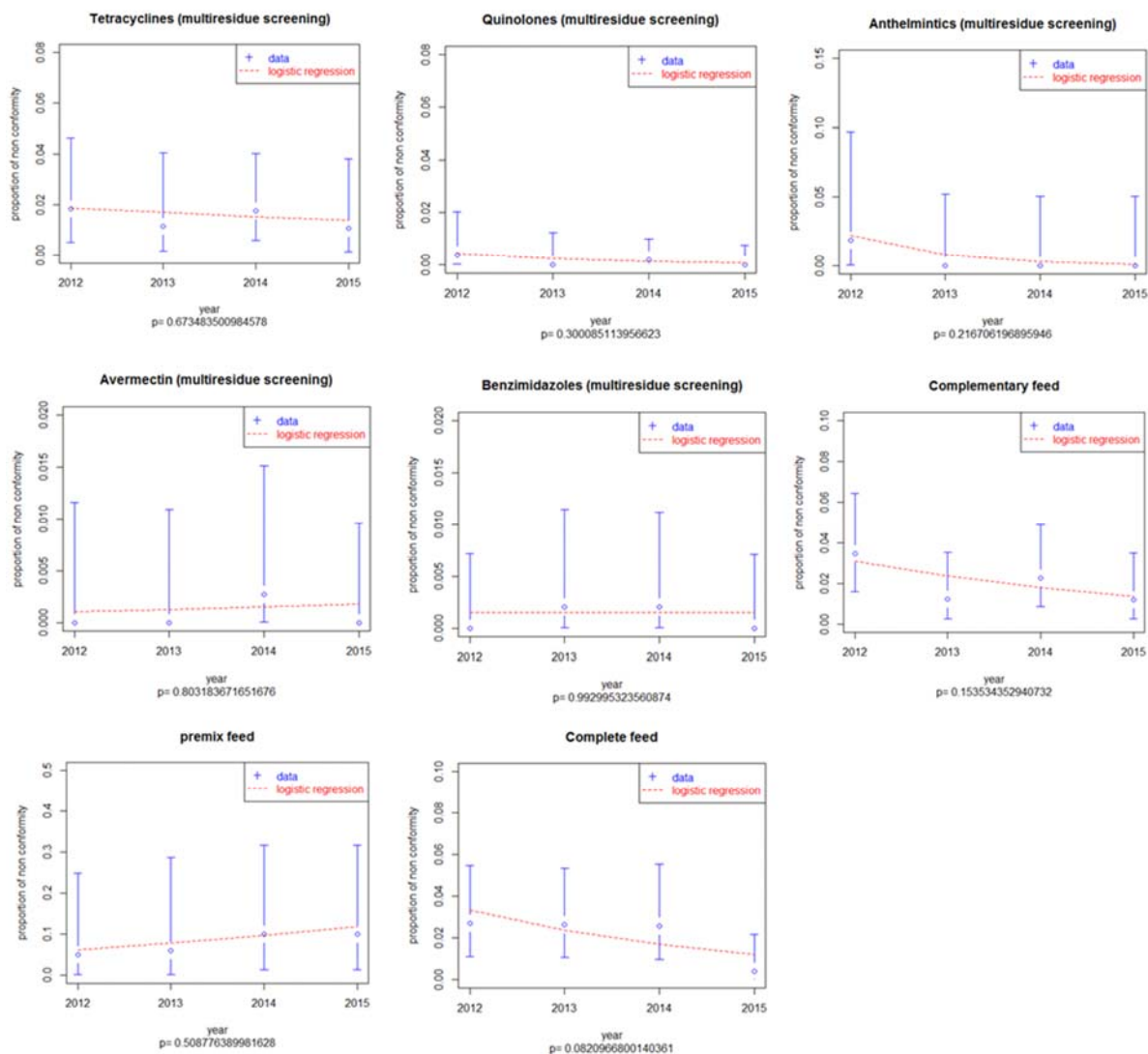


Tableau IV : Prévalences (proportions d'échantillons non-conformes) détectées au cours du plan de surveillance de 2015 par la Direction Générale de l'Alimentation (France) pour les contaminants chimiques (y compris les contaminants chimiques environnementaux tels que les métaux lourds) dans la chaîne alimentaire (adapté de DGAL, 2015).

Filière	Production cible	Taux de réalisation du programme d'échantillonnage	Taux de non-conformité (IC _{95%})
Boucherie	Bovins, ovins/caprins, porcins, équins	97,6%	0,3% (0,2 – 0,3)
Volailles	Poules de réforme/coqs, poulets de chair/coquelets, dindes ; autres volailles	99,4%	0,0% (0,0 – 0,1)
Lapins	Lapins de chair	97,4%	1,0% (0,3 – 2,9)
Gibier	Petit gibier à plume, gros gibier à poils d'élevage	95,7%	0,0% (0,0 – 2,8)
Lait	Lait cru entier de vache, de brebis, de chèvre	97,5%	0,0% (0,0 – 0,8)
Œufs	Oeufs de poule, œufs de caille	89,7%	0,5% (0,2 – 1,2)
Poissons (aquaculture)	Poissons d'eau douce (étang, bassin) et d'eau de mer	87,6%	0,0% (0,0 – 0,8)
Miel	Miel de producteur	98,5%	0,0% (0,0 – 1,9)

Figure 4 : Evolution des prévalences (proportions d'échantillons non-conformes) détectées au cours des plans de surveillance de 2008 à 2015 par la Direction Générale de l'Alimentation (France) dans différentes filières (adapté de DGAL, 2015).

Filières bovine (a-c), porcine (d-f), ovine/caprine (g-i) et volaille (j-l). Les résultats de la filière équine n'ont pas été montrés.

