

commission du codex alimentarius

ORGANISATION DES NATIONS UNIES
POUR L'ALIMENTATION ET
L'AGRICULTURE

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTE

BUREAU CONJOINT: Via delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel.: 57051 Telex: 625825-625853 FAO I E-mail: Codex@fao.org Facsimile: +39(06)5705.4593

Point 10 de l'ordre du jour

CX/RVDF 00/11

F

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Douzième session

Washington, D.C., du 28 au 31 mars, 2000

DIRECTIVES SUR LES RÉSIDUS AUX POINTS D'INJECTION

Observations des gouvernements

La lettre circulaire CL 1999/35-RVDF invitait les gouvernements et les organisations internationales intéressées à soumettre leurs observations sur l'Avant-projet de Directives relatives aux résidus aux points d'injections à l'étape 3.

Le Canada, le Danemark, la Suède et les États-Unis ont répondu à la demande.

Canada

1. Il est reconnu, en général, que les médicaments vétérinaires qui sont administrés par voie parentérale, en particulier ceux destinés à une action prolongée, se résorbent très lentement au niveau du tissu au point d'injection chez les animaux. Il a été également établi dans la documentation scientifique que les sites d'injection peuvent comporter des concentrations de résidus très élevées pouvant perdurer au-delà de la période de rétention établie pour le médicament. Au Canada, les problèmes liés à la santé publique et au commerce en matière de résidus présents aux points d'injection sont abordés en sollicitant des fabricants qu'ils soumettent des données de déplétion du marqueur de résidu à partir du point d'injection et les concentrations de résidus sont ensuite comparés aux concentrations de résidus dans un muscle ordinaire.

2. La période de rétention est déterminée en fonction de la concentration du marqueur de résidu au point d'injection. On utilise une limite maximale de résidus (LMR) pour le point d'injection qui est dix fois supérieure à celle du muscle et cette méthode est, d'après nous, la meilleure façon d'aborder le problème puisqu'il n'existe pas de méthode réglementaire en matière de résidu pour la Dose journalière acceptable (DJA) ou la Dose de référence aiguë (DJA aiguë) car l'une et l'autre concernent le total des résidus du médicament. L'Avant-projet de Directives n'apporte pas suffisamment de détails sur la façon dont cette divergence évidente sera résolue.

En ce qui concerne les médicaments connus comme ayant des effets pharmacologiques ou toxicologiques aigus ou provoquant des réactions allergiques, la procédure consistant à appliquer un facteur de dix à la LMR pour le muscle aux fins d'évaluation du résidu aux points d'injection, peut être écartée.

3. Nous estimons que notre proposition de faire montre de flexibilité dans l'application d'un facteur de dix pourrait simplifier l'approche du problème des résidus aux points d'injection. Si pendant la surveillance des résidus, un résidu au point d'injection était détecté et était inférieur à dix fois la LMR pour le muscle, un échantillon supplémentaire venant d'un endroit différent sur le même animal pourrait être testé et la LMR appliquée.
4. Le Canada soutient les travaux du Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA) sur l'évaluation de certains médicaments vétérinaires tels que le carazolol, sur la base d'une dose sans effet observable (DSEO) pour les effets pharmacologiques qui concernent leur ingestion par l'homme en tant que résidus dans un tissu comestible. Toutefois, il conviendrait de reconnaître que la probabilité d'une exposition humaine à des concentrations de résidus qui excéderaient la LMR aux points d'injection est extrêmement réduite. De plus, l'échantillonnage aux points d'injection dans le cadre de la surveillance de routine des échantillons de muscle est un événement rare. Ainsi, les avant-projets de directives tels qu'ils sont élaborés pourraient être perçus par les autorités régulatrices nationales comme étant davantage orientés vers le commerce que vers des préoccupations de santé publique.
5. Bien que la dose de référence aiguë (RfD) puisse contribuer à prédire un danger important pour la santé de l'homme, il est nécessaire de clarifier son utilisation dans cet avant-projet de directives. Les toxicologues savent bien que nonobstant des données provenant d'études sur la toxicité chez l'animal, les informations relatives à l'homme, y compris les effets physiologiques et pharmacologiques, la pharmacocinétique et la toxicité des composés chimiques devraient être prises en compte dans l'évaluation du risque chez l'homme quand cela est possible. Les différences de réponses aux produits chimiques selon les espèces représentant un problème important dans l'évaluation et l'estimation du risque. L'identification du mécanisme de base expliquant les différences entre les espèces en matière de réaction aux diverses substances chimiques représente une fonction importante de la toxicologie car seule une compréhension approfondie de ces différences permettra d'apprécier la validité des données animales au regard de la réaction chez l'homme. Par exemple, le résidu de benzylpenicilline est contrôlé grâce à notre connaissance de la propension de l'homme aux réactions d'hypersensibilité à ce médicament et les résidus de carazolol, clenbutarol, ractopamine et autres puissants agents cardio-vasculaires sont réglementés grâce à notre compréhension de la pharmacologie et de la toxicologie humaines de ces liants de récepteurs adrénergiques
6. Il faudrait noter que les substances trypanocides et l'isometamidium furent tout d'abord évaluées lors de la 34e réunion (1989) du JECFA. Le JECFA n'a pas pu fixer une DJA parce que les résultats des études adéquates de toxicité, y compris les études de cancérogénicité (ou génotoxicité) et de tératogénicité ainsi que les études à court terme du médicament, n'étaient pas disponibles et qu'il n'existait pas d'informations sur la nature des métabolites. Lors de la 40e réunion (1992) du JECFA, une DJA de 0-100 ug/kg bw fut fixée pour l'isometamidium en se basant sur le niveau de dose non toxique de 50 mg/kg bw/jour au terme des études pendant 13 semaines sur le rat et selon un facteur de sécurité de 500. Le JECFA a choisi ce facteur de sécurité en raison des effets pharmacologiques marginaux observés suite à l'administration de la dose la plus faible, pendant des études sur le rat et compte tenu du manque de données disponibles, bien qu'il ait été reconnu que ni le médicament, ni ses métabolites n'aient été biodisponibles lorsqu'administrés par voie orale.
7. La proposition visant à fixer a nouveau la LMR, comme l'indique la section 4.2, alinéa 16 de la page 6 du document Codex (version en français) est à la fois superflue et impraticable. Il peut exister une autre formule du même médicament administré par une voie différente chez les mêmes espèces cibles et le changement de LMR aurait pour effet de provoquer une nouvelle évaluation de la période de rétention.

8. Il conviendrait également de noter que, dans le cas du chloramphenicol figurant à l'annexe AA≡ des directives proposées, toute concentration de ce médicament trouvé dans des tissus comestibles est illégale au Canada.

9. Le Canada soutient les mesures supplémentaires présentées dans la section 6, alinéa 29. La mise en vente de certaines formules qui sont réputées comme pouvant produire des résidus aux points d'injection, telles que des suspensions de médicament, des formules à base grasse et des excipients irritant les tissus, devrait être déconseillée car elles requièrent en général de longues périodes de rétention.

Danemark

Dans l'introduction de la lettre circulaire, il est mentionné que les LMR reflètent traditionnellement la concentration maximale de résidus dans les tissus comestibles éloignés du point d'injection. Ce n'est pas le cas au sein de l'Union Européenne où les résidus aux points d'injection doivent être conformes aux LMR. En conséquence, l'acceptation du principe d'une DJA aiguë comme moyen de renforcer la sécurité du consommateur dépend du point d'entrée.

La lettre circulaire présume que la consommation d'un tissu provenant du site d'injection est un événement rare. Cette présomption exige d'être documentée, notamment parce que les points d'injection ne sont pas toujours visibles.

Le Danemark estime que, pour le cas des médicaments dont une seule dose peut provoquer des effets sur le consommateur, tels que des effets pharmacologiques ou des réactions allergiques, il convient de tenir compte de ce risque lorsqu'il s'agit de fixer les DJA, ainsi que cela est normalement effectué lorsque l'on fixe les LMR au sein de l'Union Européenne. Les doses produisant ces effets sont, pour la plupart, inférieures aux doses produisant des effets toxicologiques. Cela signifie que, pour ces substances, la DJA aiguë sera souvent à la base de la DJA.

En ce qui concerne les pesticides, la DJA est fondée sur une absorption moyenne de produits différents. La DJA aiguë est prise en compte dans des situations où les individus consomment une grande quantité d'un seul produit. Pour les résidus de médicaments vétérinaires, la portion de 500 g de viande et de produits carnés tient compte de ces variations puisqu'aucune personne de 60 kg ne peut manger une telle quantité chaque jour et se maintenir à 60 kg.

Il est vrai que des délais de rétention très longs peuvent créer des situations où les animaux sont abattus avant la fin de cette période de rétention mais en ce qui concerne l'ingestion, la DJA aiguë ne résoudra pas le problème, elle ne fera que légaliser un délai de rétention plus court et une ingestion plus importante. Une meilleure solution serait de suivre les mesures décrites au paragraphe 29 et de raccourcir le délai de rétention.

En conséquence, le Danemark ne peut soutenir le principe d'une DJA aiguë pour les résidus de médicaments vétérinaires aux points d'injection tel que décrit car il n'atteindra pas le premier objectif mentionné au paragraphe 5.

De plus, les paragraphes 5.2 et 5.3 nécessitent une clarification. Il conviendrait d'expliquer, dans la section 5.2, pourquoi le muscle doit être analysé en premier puisque la conclusion est fondée seulement sur le muscle du diaphragme. Dans les paragraphes 5.2 et 5.3, le texte sur les concentrations des autres substances chimiques devrait être expliqué. Normalement, lorsqu'un laboratoire vérifie un résultat en analysant un autre échantillon, il ne cherche à détecter que la substance en question.

Le paragraphe 5.3 devrait tenir compte du fait que le second échantillon ne vient pas nécessairement du même animal. Cela dépend du produit importé, ex. jambons ou saucisses.

Suède

La Suède soutient les lignes générales de l'Avant-projet de Directives relatives aux résidus au site d'injection préparé par l'Australie. Toutefois, quelques points mériteraient de faire l'objet d'une discussion. Pour les observations plus détaillées et les suggestions, voir le texte ci-dessous (en caractères gras).

INTRODUCTION (p.3, sous-paragraphe 3, avant-dernière phrase)

Les exemples de substances devraient être étendus de façon à inclure également d'autres types et composants de médicaments vétérinaires comportant un potentiel d'effets toxiques aigus du fait de la présence d'une grande quantité de résidus aux points d'injection.

Proposition: « Les principales substances incriminées sont celles qui comportent des effets pharmacologiques ou toxicologiques aigus (tels que bêta-bloquants, bêta-agonistes, tranquillisants, vasodilatateurs, anesthésiques (et) corticostéroïdes) **de même que la vitamine A et les préparations contenant du sélénium**) et les substances pouvant provoquer des réactions allergiques”

4.1 UTILISATION DE VALEURS DE DOSE DE RÉFÉRENCE AIGUË (p.5, sous-paragraphe 15, dernière phrase)

la phrase suivante peut sembler difficile à comprendre ... "Il ne faut pas supposer automatiquement qu'un **dépassement léger (?)** de la dose de référence aiguë suite à l'incorporation du facteur de sécurité dans le calcul de la dose de référence aiguë aura des effets nuisibles sur la santé"

Proposition: **Supprimer la phrase complète commençant par** "Il ne faut pas supposer automatiquement qu'un dépassement léger ... des effets nuisibles sur la santé".

6. MESURES SUPPLEMENTAIRES POUR LA GESTION DES RISQUES (p.8, sous-paragraphe 29, deuxième alinéa)

Certaines préparations telles que la pénicilline, la spiramycine, la tétracycline, etc. sont fournies selon des formules dont la dose thérapeutique exige un volume d'injection plutôt important. Le fait de recommander des doses de 10 ml implique le recours à plusieurs injections à la fois et par conséquent une souffrance chez l'animal et ne constitue pas toujours un traitement pratique.

Proposition. "**Dans la mesure du possible**, les produits injectables ne devraient pas être administrés à des volumes supérieurs à 10 ml par site d'injection et les animaux traités devraient être clairement identifiés.....”

États-Unis

La délégation australienne a fait un travail très louable en présentant une approche rationnelle vis-à-vis d'un problème complexe. Trois domaines sont particulièrement bien étudiés :

1 La nature de l'exposition potentielle de l'homme à des résidus aux points d'injection est identifiée ;

2 Une nouvelle approche scientifique bien fondée est fournie pour l'évaluation de la toxicologie du site d'injection;

3 L'absence d'effets aigus produits par certains composés présents à des niveaux de résidu est reconnue.

Ce document est fondé sur des éléments scientifiques pertinents.

Nous proposons quelques changements. Ils sont présentés ci-dessous comme "majeurs" et "mineurs", plus ou moins dans l'ordre où ils se retrouvent dans le document

Changements majeurs

Les changements majeurs que nous suggérons sont:

- Nous suggérons que le document stipule clairement qu'une dose de référence aiguë devrait être établie pour tous les composés utilisés sous forme d'injection aux animaux destinés à la consommation. Certaines parties des directives semblent impliquer qu'une dose de référence aiguë n'a pas besoin d'être fixée pour des composés qui ne comportent pas un potentiel d'effets toxicologiques aigus à des niveaux de résidus. D'autres parties impliquent qu'une dose de référence aiguë devrait être fixée pour tous les composés. Nous suggérons que la phrase suivante soit ajoutée à la fin du **Paragraphe 7** existant: "*Une dose de référence aiguë devrait être établie pour tous les composés qui sont utilisés sous forme injectable chez les animaux destinés à la consommation.*"
- **Paragraphe 10:** Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de fixer la limite maximale de résidu au site d'injection. Il ne s'agit pas d'une exigence pour d'autres tissus comestibles. Nous suggérons que les trois alinéas de ce paragraphe soient supprimés et que les alinéas nécessaires restants soient couverts par un paragraphe révisé comme suit:
"Un processus de fixation de normes qui corresponde à la menace effective pour la santé publique que représente la présence de résidus au site d'injection implique que les sponsors présentent des données sur les résidus provenant d'essais effectués de manière appropriée, afin de démontrer : *la déplétion et la variabilité des résidus aux points d'injection quand le produit est utilisé ainsi qu'il est proposé.*"
- L'approche présentée au **paragraphe 16** n'indique pas quelle LMR serait être modifiée, si nécessaire, pour fixer les délais de rétention qui permettraient aux concentrations de résidus présents aux points d'injection de descendre en dessous du niveau de la dose de référence aiguë. Les approches de surveillance suggérées (Section 5) nécessitent clairement que la LMR du muscle soit changée. Toutefois, si les tissus cibles non musculaires peuvent être utilisés dans le cadre des procédures de surveillance des résidus (un point non envisagé à la Section 5), la LMR du tissu cible devrait être celle qu'il convient de changer. Nous suggérons également d'autres clarifications dans ce paragraphe important, comme suit :
"L'objectif principal consiste à s'assurer que la consommation quotidienne moyenne de résidus ne dépasse pas la DJA et qu'une consommation unique ponctuelle ne dépasse pas la dose de référence aiguë. Ainsi, lorsque les résidus de produits au site d'injection ne tombent pas en dessous de la dose de référence aiguë, il est alors recommandé que les autorités nationales ajustent le délai de rétention *du tissu de surveillance* pour garantir que la concentration de ces résidus retombe sous le seuil de la dose de référence aiguë. Dans ces cas, la LMR *pour le tissu de surveillance* devrait être fixée à nouveau *pour coïncider avec le délai de rétention lorsque les résidus au site d'injection retombent* en dessous de la dose de référence aiguë. *Ceci pourrait donner au sponsor la possibilité d'ajuster les LMR des autres tissus.* Ainsi, les résidus aux points d'injection ne devraient présenter aucun risque aigu dès lors que *ces nouvelles LMR* ont été fixées. La mise en vigueur de la nouvelle LMR *pour le tissu de surveillance* (qui est inférieure à la précédente) devrait garantir la conformité avec le délai de rétention prolongé."

- Nous ne pensons pas que l'approche décrite au paragraphe 16 est conforme à la méthode employée par le JECFA pour évaluer le Carazolol (voir **paragraphe 17**). Pour l'évaluation du Carazolol, la DJA était fixée sur la base des effets pharmacologiques aigus. Il s'agit d'une approche très différente par rapport au changement des LMR tel qu'il est proposé au paragraphe 16 et c'est une nouvelle définition de la "DJA" -- différente de la définition donnée à l'Annexe C de la directive. Ainsi, les sponsors sont laissés dans l'ignorance quant à l'approche qui est suggérée par cette directive qui peut susciter une confusion quant à la définition de la DJA. Nous suggérons que le paragraphe 17 soit supprimé ou, s'il est gardé, que la première phrase soit remplacée par la suivante:
"Le JECFA a, auparavant, utilisé les effets aigus pour fixer les limites de résidu acceptables."
- Nous ne sommes pas d'accord, pour les raisons décrites ci-dessous, sur le fait qu'il soit nécessaire de faire une distinction entre les substances de TYPE A et de TYPE B dans le cadre des programmes de contrôle et de surveillance. Nous suggérons que le **paragraphe 25** soit supprimé ainsi que toutes les autres références aux TYPES. Néanmoins, nous estimons que l'Annexe A a le mérite de présenter des exemples et devrait être mentionnée au **paragraphe 3**.
- Il est difficile de comprendre exactement la signification du **paragraphe 26**, en partie parce qu'il semble incomplet au niveau de la partie c)i) qui devrait plutôt ressembler à la partie c)i) du paragraphe 27. Ceci étant dit, nous croyons que le processus décrit au paragraphe 26 peut être simplifié de deux façons :
 1. Si l'on suppose (comme cela est visiblement le cas au deuxième alinéa) que le muscle du diaphragme n'est pas un site d'injection¹, la décision pourrait être fondée sur un échantillon prélevé au niveau du diaphragme. Le fait que le résidu détecté provienne des substances de TYPE A ou de TYPE B n'a dès lors pas d'importance. Si la concentration du résidu est supérieure à la LMR², la carcasse, le produit, le lot ne sont pas considérés comme étant conformes. Nous suggérons que l'utilisation d'un échantillon à partir du muscle du diaphragme représente une approche simple et raisonnable.
 2. Si le CCRVDF, pour quelque raison que ce soit, n'acceptait pas le processus décrit au point 1 ci-dessus, alors un second échantillon pourrait être prélevé et utilisé lorsque le premier échantillon comporte des résidus au dessus de la LMR². Ce second échantillon pourrait provenir d'un quelconque endroit de la carcasse à distance du premier échantillon. Le fait que le résidu détecté provienne des substances de TYPE A ou de TYPE B n'a aucune importance. Si la concentration de résidus est supérieurs à la LMR² dans le premier échantillon, le second échantillon devrait alors être testé. Si le second échantillon n'est pas conforme, la carcasse, le produit, le lot seraient alors considérés comme non conformes. A l'opposé, un résultat conforme pour le deuxième échantillon indiquerait un produit, une carcasse, un lot conforme, ce qui laisserait supposer que le premier échantillon venait d'un site d'injection. Il convient de noter que, bien que la carcasse, le produit, le lot puissent être acceptés en se fondant sur le résultat d'un échantillon, il est exclu qu'une carcasse, un produit, un lot puissent être rejetés sans procéder à l'analyse deux échantillons. Le fait de

¹ Notez que si un muscle de diaphragme ne peut être accepté comme n'appartenant pas au site d'injection, le second alinéa n'est pas une approche acceptable puisqu'une carcasse, un produit, ou un lot seraient considérés comme non conformes sur la base d'un seul échantillon qui aurait pu être un site d'injection. En fait, sachant que les résultats du premier échantillon sont considérés comme n'étant pas « non conformes » (pour la substance chimique « différente »), la seule conclusion logique est que l'échantillon de diaphragme provenait en effet d'un site d'injection et que la carcasse, le produit, le lot sont donc acceptables. Notez aussi que le fait de présumer que le diaphragme n'est pas un site d'injection ne permet pas aux producteurs de contourner les mesures de détection d'actes illicites; la probabilité de détection serait même plus grande si le producteur injectait effectivement le produit dans le diaphragme.

² Il s'agirait de la "nouvelle" LMR du tissu de surveillance telle que fixée au paragraphe 16.

considérer le muscle du diaphragme comme n'étant pas un point d'injection (proposition 1) contribuerait à économiser des ressources.

- Les commentaires ci-dessus relatifs au paragraphe 26 s'appliquent aussi au **paragraphe 27**. Toutefois, il conviendrait de noter que, la viande hachée transformée, en supposant que ce produit présente une certaine homogénéité, pourrait être considérée comme non conforme si un seul échantillon présente des concentrations au dessus de la LMR. Il conviendrait également de noter que, dans de nombreux exemples de points d'entrée échantillonnés, un second échantillon n'a pas grande valeur car on ne peut vérifier que le second échantillon provient du même animal que le premier. Bien que nous n'ayons pas une solution complète à ce problème, une solution partielle consisterait peut-être à définir une LMR aiguë. L'exposition la plus grave possible serait que le consommateur soit exposé au maximum de résidus de site d'injection en une seule ingestion. Ceci pourrait arriver si le consommateur mangeait la totalité de 300 g. de muscles au cours d'un seul repas. En se basant sur cette supposition, on eut calculer une LMR d'exposition aiguë (LMR_{aigue})³. Si un échantillon de surveillance contient des concentrations supérieures à cette LMR_{aigue} , le produit, la carcasse, le lot pourraient être rejetés sans qu'il y ait besoin d'échantillons supplémentaires. Nous estimons que cette approche devrait être envisagée, tout spécialement pour les échantillons de points d'entrée. Elle présente l'avantage supplémentaire d'éliminer le besoin de définir une "portion de repas"⁴.
- Nous suggérons que les derniers alinéas au **Paragraphe 29** soient supprimés. L'industrie s'efforce déjà d'élaborer des médicaments non irritants qui ne provoquent pas de résidus au site d'injection parce ces médicaments présentent des avantages commerciaux. Mais nous pensons que la disponibilité de ces médicaments est plus importante que ces deux restrictions. En effet, si par exemple le seul médicament disponible pour traiter une certaine maladie est, en dépit des efforts de l'industrie, irritant et requiert une longue période de rétention, ce médicament devrait tout de même être disponible pour traiter les animaux malades.
- Nous suggérons qu'en plus des informations du paragraphe 13, une **Annexe D** soit incluse, qui fournisse des détails supplémentaires sur la façon de fixer la dose de référence aiguë. Voici un exemple d'Annexe D :

Proposition d'Annexe D

Trois types de réactions chez l'hôte ont été identifiées en tant que risques potentiels pour la santé de l'homme, ces risques étant associés à une consommation non fréquente de résidus d'un médicament vétérinaire présent dans des tissus comestibles au site d'injection. Les trois types de réactions chez l'hôte sont : 1) pharmacologiques, 2) toxicologiques, et 3) hypersensibilité. Les types de données nécessaires pour déterminer la dose de référence aiguë pour chacun des trois types de réactions potentielles seront abordés individuellement ci-après. Dans chaque cas, l'objectif consiste à fournir des informations utiles permettant une estimation de la dose de référence aiguë. Des différences dans les types de médicaments, du métabolisme in situ et des profils de résidus, des formules et des possibilités d'exposition de l'homme excluent l'élaboration d'une liste rigide d'études qui seraient applicables à chaque situation. Par exemple, un composé médicinal protéique requérant une administration parentérale aux fins d'efficacité serait dans l'incapacité de provoquer une réaction pharmacologique chez l'homme à la suite d'une ingestion et de

³ Par exemple si une limite aiguë sans effet est fixée à partir d'études sur des animaux de laboratoire à 10 mg/kg et qu'un facteur de sécurité de 100 est utilisé, la limite chez les humains serait de 0.1 mg/kg ou 6 mg chez un homme de 60 kg. Si celui-ci consomme 300 g of muscle, la concentration est de 6 mg/300g ou 20 mg/kg (20 ppm). Ce calcul pourrait servir à fixer la LMR aiguë à des fins de surveillance

⁴ Ce terme apparaît au paragraphe 18 mais ne comporte pas de définition pour ce que nous en savons.

même un produit vendu depuis vingt années et n'ayant jamais provoqué de réactions allergiques n'exigerait aucune nouvelle étude pour démontrer son innocuité.

Évaluation de la réaction pharmacologique : les agents actifs au point de vue pharmacologique (béta-agonistes, béta-antagonistes, etc.) peuvent être très puissants. Néanmoins, l'activité de ces substances est en général mise en lumière très tôt dans le processus d'élaboration d'un nouveau produit vétérinaire grâce à des tests sur son efficacité, sa toxicité, ou son innocuité pharmacologique. Les substances qui ont démontré leur propriétés thérapeutiques et actives au niveau pharmacologique, quel que soit le mode d'administration, devraient être administrées par voie orale au cours des études portant sur une seule dose aiguë pour déterminer la dose sans effet chez les espèces animales sensibles. La plus grande dose sans effet testée, divisée par un facteur de sécurité approprié, représenterait alors la dose de référence aiguë.

Évaluation de la réaction toxicologique : les études de toxicité aiguë suite à l'administration par voie orale sont menées sur des nouveaux médicaments vétérinaires. Des enquêtes de toxicité suite à l'administration par voie orale sont menées afin de sélectionner des doses pour des études à long terme sur des rongeurs et des non rongeurs aux fins d'évaluations de la sécurité alimentaire. Ces expositions aiguës suite à l'administration par voie orale augmentent pour atteindre jusqu'à plusieurs milliers de mg/kg, pour identifier une dose. Une telle dose serait excessivement élevée et considérée comme inacceptable dans le cadre d'études sur des doses multiples. Durant ces études, les doses provoquant des réactions toxiques aiguës telles que vomissements, ptyalisme, diarrhée, léthargie, ataxie, dyspnée, prostration, convulsions, coma, et décès peuvent être différenciées d'une dose sans effet. La plus grande dose sans effet testée dans le cadre d'expositions aiguës, suite à l'administration par voie orale, divisée par un facteur de sécurité approprié, représenterait alors la dose de référence aiguë.

Évaluation de la réaction d'hypersensibilité: les réactions d'hypersensibilité réclament une première exposition suivie par une période de temps nécessaire à la production d'anticorps avant qu'une véritable réaction d'hypersensibilité puisse être provoquée; par conséquent, les études d'une seule dose aiguë sont inadéquates pour évaluer ce type de risque d'exposition aiguë. Les produits couramment sur le marché n'ayant pas montré de réaction de sensibilité chez l'homme ne devraient pas exiger d'études de la sensibilité chez l'animal suite à l'administration par voie orale. Pour les nouvelles substances n'ayant pas encore été mises en vente et dont on ne sait pas si elles peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, Il conviendrait de procéder à des études épidermiques classiques d'hypersensibilité sur les cobayes. Les résultats négatifs suggéreraient l'absence de problème potentiel et rendrait superflu tout travail ultérieur sur des modèles animaux. Dans ce cas, une dose de référence aiguë ne serait pas fixée au regard de l'hypersensibilité. Des résultats positifs de sensibilité épidermique chez le cobaye suggéreraient qu'il existe un potentiel d'hypersensibilité. Néanmoins, il est connu que des doses importantes mais raisonnables d'antigènes sont nécessaires pour sensibiliser les humains suite à l'administration par voie orale. Il conviendrait de procéder à des études spécifiques portant sur l'hypersensibilité du cobaye suite à l'administration par voie orale s'il est démontré que des résidus suffisants pour provoquer une réponse allergique persistent probablement au site d'injection après un délai de rétention calculé de façon classique. Une limite sans effet pourrait être déterminée et la dose de référence aiguë pourrait être calculée en divisant ce niveau par un niveau de sécurité approprié.

Les études ci-dessus exigeraient un nombre adéquat d'animaux permettant d'effectuer de bonnes évaluations. Les études devraient être conduites conformément aux bonnes pratiques de laboratoire. La dose de référence aiguë utilisée en pratique serait la plus basse des doses de références aiguës calculées dans les situations décrites ci-dessus.

(Fin de l'Annexe D proposée)

Changements mineurs

Les changements mineurs que nous suggérons sont les suivants :

- **CL1999/35 - RVDF (Décembre 1999)** (Ceci est la "Demande d'observations sur l'Avant-projet de Directives relatives aux résidus au site d'injection à l'étape 3"): L'avant-dernier paragraphe de ce document devrait être rédigé comme suit :
"En dépit des mesures ci-dessus, quelques médicaments vétérinaires injectables laissent des concentrations des résidus supérieures à la LMR du *muscle* au site d'injection malgré le respect de la période de rétention."
- **Titre:** Le titre devrait le suivant : "Avant-projet de Directives relatives aux résidus de *médicaments vétérinaires* au site d'injection"
- **Le paragraphe 2**, tel qu'il est rédigé à présent pourrait être interprété comme impliquant que les niveaux de résidus dans le muscle ne provenant pas d'un point d'injection, ne peuvent être utilisés pour surveiller ou prédire les concentrations de résidus au site d'injection et *vice versa*. Toutefois, le paragraphe 16 et les approches de surveillance suggérées (Section 5) sont clairement fonction d'une corrélation entre les concentrations au site d'injection et les concentrations ailleurs, tout particulièrement dans le muscle ne provenant pas d'un point d'injection. Nous suggérons que le paragraphe 2 soit modifié ainsi qu'il suit:

"Des résidus peuvent persister au site d'injection à des concentrations élevées et au-delà du délai de rétention, *ces concentrations étant déterminées en fonction des concentrations de résidus dans les tissus ne provenant pas du site d'injection*. Toutefois, des études ont montré que *les résidus du site d'injection sont souvent plus élevés que ceux décelés dans d'autres parties de la carcasse*."
- **Le paragraphe 4:** La première phrase devrait être rédigée comme suit : : "Mis à part l'aspect relatif à la sécurité publique de la présence de résidus au site d'injection pouvant provoquer des effets aigus, la question de la présence de résidus aux sites d'injection à des concentrations supérieures à la LMR *du muscle* a des incidences"
- **Le paragraphe 9:** Ce paragraphe devrait être rédigé comme suit :
"Actuellement, les LMR sont basées sur l'hypothèse selon laquelle le consommateur pourrait être exposé à des résidus de manière répétée, c'est-à-dire quotidiennement *et que l'exposition à ces résidus est acceptable si l'ingestion quotidienne est inférieure ou égale à la DJA*. Cette méthode ne tient pas compte des rares occasions où le consommateur *peut être* exposé à des concentrations de résidus présents au site d'injection *qui ne seraient pas consommées sur une base quotidienne, rendant ainsi la DJA non pertinente dans cette situation*."
- **Le paragraphe 15:** Compte tenu du fait que les experts employés par le sponsor connaissent le mieux la substance en question, nous suggérons l'ajout suivant:
Phrase 1: "A l'occasion de cette évaluation, le JECFA devrait *utiliser les informations fournies par le sponsor pour* identifier les sous-groupes de population à risque"
Nous suggérons l'ajout suivant :

Phrase 4: "Ils peuvent être diminués uniquement lorsque des données spécifiques permettent de réduire l'incertitude dans l'extrapolation, *ou si des preuves tendent à démontrer que le modèle animale est insuffisamment sensible.*"

- **Le paragraphe 18:** "La LMR" dans la première et seconde phrase devrait être changée comme suit : "les LMR" et le mot "concerné" dans la seconde phrase par "respectifs comestibles"
- **Le paragraphe 21:** La première phrase devrait être rédigée comme suit: "Les programmes nationaux de surveillance des résidus peuvent inclure le prélèvement d'échantillons de tissu de muscle au site d'injection *et détecter des résidus non conformes.*"
- **Paragraphe 25:** Si l'on décide de conserver la distinction entre le TYPE A et le TYPE B (nous suggérons que l'on utilise pas ces distinctions), il conviendrait de remplacer le mot « résidu » par « produit chimique » dans chaque définition et les phrases devraient être complétées par la phrase finale : "à des concentrations de résidus possible".
- **Paragraphe 29:** Le second alinéa devrait être séparé en deux points. L'intervalle devrait se situer juste après le numéro de note de bas de page.
- Nous suggérons que la définition de " DSEO" telle qu'elle figure à l'**Annexe C** soit modifiée pour inclure l'usage possible de données relatives à l'homme qui, bien sûr, peuvent être pertinentes si disponibles. La définition devrait donc être :
"La dose sans effet observable est la dose d'une substance la plus élevée déterminée au cours d'études expérimentales chez les animaux *ou les hommes* qui ne comporte pas des effets toxiques détectables. La DSEO est exprimée en milligrammes de substance par kilogramme de poids corporel et par jour (mg/kg/jour)."
- La directive qui est spécifique à l'usage animal serait bien plus compréhensible si l'**Annexe C** contenait des définitions qui sont spécifiques à cette situation. Ces définitions pourraient provenir des normes de définitions Codex (et référencées de même) mais devraient être adaptées pour s'appliquer clairement à l'usage animal inhérent à ce document. Par exemple, dans la définition de la LMR, il conviendrait d'éliminer la référence aux "produits chimiques à usage agricole" et, dans la définition du délai de rétention, il conviendrait d'éliminer la référence aux "résidus de pesticide" Toutes les références à des résidus devraient comprendre la phrase "dans le tissu comestible" pour spécifier les résidus relevant du présent document.

Nous apprécions l'opportunité de commenter ces directives et espérons que nos commentaires seront utiles et pris en compte.