

commission du codex alimentarius



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

ORGANISATION
MONDIALE DE LA
SANTÉ



BUREAU CONJOINT : Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel. : +39 06 57051 Telex : 625825-625853 FAO1 Email Codex@fao.org Fax : 39(06)5705.4593

Point 7 de l'ordre du jour

CX/RVDF 01/7– Add. 1

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

F

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

Treizième session

Charleston. Caroline du Sud, États-Unis, du 4 au 7 décembre 2001

OBSERVATIONS SUR L'AVANT-PROJET DE DIRECTIVES RELATIVES AUX RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AU SITE D'INJECTION

ARGENTINE

1. Il n'y a pas d'objection spéciale quant aux aspects techniques de la détermination des Doses de référence aiguës si l'on tient compte que leur application nécessitera la détermination de l'ordre des priorités pour l'établissement de la valeur correspondante aux principes en vigueur en médecine vétérinaire et pour lesquels des critères de priorité doivent être établis.
2. En ce qui concerne le Protocole d'échantillonnage aux fins d'exécution de la réglementation, nous jugeons approprié que le double prélèvement d'échantillons se fasse dans le cadre des programmes d'inspection au point d'entrée du pays importateur. Il faut cependant savoir qu'il sera nécessaire de modifier les procédures d'échantillonnage pour le double prélèvement d'échantillons de muscle.
3. Il va de soi que le double prélèvement d'échantillons de muscle à des fins d'analyse entraînera sans aucun doute des dépenses supplémentaires pour l'industrie de la viande.

BRÉSIL

4. Le Brésil appuie le document.

CUBA

5. Selon le document, la conformité aux éléments fondamentaux proposés par ledit document suffirait à assurer la protection de la santé publique tout en permettant de rejeter uniquement les carcasses qui ne répondent pas aux critères établis en matière de dose acceptable pour l'apport alimentaire aigu et l'apport alimentaire chronique.

RÉPUBLIQUE TCHÈQUE

6. Nous souhaitons attirer votre attention sur une anomalie au niveau de l'inclusion de la vitamine A et du sélénium dans l'Annexe II (règlement du conseil 2377/90) et des critères de détermination du délai de rétention (WHP) des tissus après injection (applicable aux sites d'injection).

DANEMARK

7. Le Danemark appuie l'objectif de l'Avant-projet de directives relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection. Le Danemark rejette cependant la LMRMV_{IS} recommandée par les directives pour les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection. En effet, le Danemark demeure convaincu, tel qu'annoncé précédemment dans le cadre du dernier avant-projet de directives, qu'une seconde LMRMV pur le muscle nuira à la sécurité du consommateur.

8. Certaines préparations injectables contiennent des ingrédients qui provoquent des réactions tissulaires excessives susceptibles de masquer certains résidus au site d'injection même si le délai de rétention (WHP) est respecté. La solution au problème ne consiste pas à introduire une LMRMV_{IS} mais plutôt à encourager l'industrie à élaborer des formules qui ne provoquent pas d'irritation de la peau. Cela serait la meilleure solution, tant au point de vue du consommateur que de la protection des animaux.

9. Il est déclaré dans le document que les LMRVD reflètent traditionnellement la concentration maximale de résidus dans les tissus comestibles éloignés du site d'injection. Le Danemark recommande que cette approche soit modifiée. Une LMRMV pour le tissu musculaire qui couvre également les résidus au site d'injection offrirait, quant à nous, au consommateur la meilleure protection possible. Un échantillon contenant des résidus non conformes pourrait alors constituer une utilisation illicite d'un médicament vétérinaire. Le demandeur devrait fournir des études sur la déplétion des résidus et le WHP pourrait être fixé en fonction de ces études. Dans le cas de formules à action prolongée, les résidus peuvent subsister au site d'injection pendant plusieurs semaines et les délais de rétention seront par conséquent longs. Cela ne constitue pas un problème de sécurité pour le consommateur mais plutôt un problème économique pour l'éleveur car la durée du WHP deviendra un paramètre important de compétition entre les fabricants de médicaments vétérinaires. Bien que dans le cas de délais de rétention très longs, des animaux puissent être abattus avant que ce délai ne soit écoulé, la Dose de référence aiguë ne permettra pas de résoudre ce problème du point de vue de l'apport alimentaire. Elle contribuera uniquement à légaliser un WHP plus court et une dose plus élevée.

10. L'utilisation proposée d'une LMRMV₁₅ basée sur une Dose de référence aiguë (DJA aiguë) signifie que la consommation d'un site d'injection dont la concentration de résidus est supérieure à la LMRMV du muscle est une occurrence qui ne se produit « qu'une fois au cours de l'existence ». Cette affirmation doit être étayée par de la documentation d'autant plus que les sites d'injection ne sont pas toujours visibles. Les préjudices causés au tissu à la suite d'injections de médicaments sont étroitement liés aux compétences que démontrent les éleveurs au moment d'injecter le médicament. En 1996, 15 % des truies abattues au Danemark présentaient des dommages tissulaires à la suite d'injections de médicaments. L'éducation des éleveurs de porcins en matière de techniques d'injection et les efforts soutenus pour s'attaquer au problème ont permis de ramener ce chiffre à 1-2 % en l'an 2000. Par conséquent, l'application de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires est un élément essentiel si l'on veut éviter d'endommager les tissus et l'encapsulation des médicaments.

11. La méthode utilisée pour l'échantillonnage des tissus au site d'injection peut avoir une incidence sur la concentration des résidus. Il est par conséquent souhaitable de normaliser dans la mesure du possible la méthode d'échantillonnage. Même si la concentration de résidus dans un échantillon musculaire de 300g contenant un site d'injection invisible devient inférieur au seuil de la LMRMV, les risques de contamination de la carcasse subsisteront si la prise d'essai est de petite taille et qu'elle recèle le site d'injection et par conséquent la partie de plus forte concentration. Ce problème n'est toujours pas résolu. Les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection posent donc un problème potentiel en matière de contrôle des résidus même si le site d'injection devait à l'avenir être intégré à la LMRMV du muscle.

12. La suggestion au paragraphe 23 voulant que, dans le cas de produits emballés, le deuxième échantillon puisse être prélevé dans un paquet différent signifie qu'une concentration plus élevée de médicaments vétérinaires pourrait être acceptée puisque l'échantillon non confirmé pourrait indiquer une utilisation illicite de médicaments. Il en découle une acceptation implicite de l'utilisation illicite de médicaments vétérinaires.

13. Il est déclaré au paragraphe 24 que les formules ne devraient pas être injectées à des volumes de plus de 10 ml par site d'injection. Cette approche ne convient pas au bétail. Une dose type est de l'ordre de 50 ml par jour ce qui se traduirait par 15 injections par tête pour une période de traitement de 3 jours. L'utilisation de multiples sites d'injection ne devrait pas être envisagée comme solution aux problèmes de résidus.

14. Si ces directives devaient servir à recommander l'utilisation d'une DJA aiguë, il conviendrait alors de souligner que l'établissement de cette DJA aiguë devrait aussi tenir compte de la DJA microbiologique. Il ne faudrait absolument pas envisager une approche basée sur une DJA aiguë si la DJA aiguë mesurée est plus élevée que la DJA pharmacologique ou microbiologique.

FINLANDE

15. Dans l'ensemble, la Finlande est d'avis que le document devrait être remanié pour tenir davantage compte de la sécurité du consommateur. D'autre part, le document témoigne en apparence d'une certaine inconsistance quant à l'application du principe « de la ferme à la table du

consommateur. Outre l'exposition à court terme, l'importance de l'exposition à long terme aux résidus n'est pas abordée. Or l'exposition à long terme peut accroître la sensibilité aux résidus. Le document devrait également tenir compte de l'incidence potentielle de combinaisons de plusieurs médicaments.

16. À priori, l'évaluation de la LMRMV au site d'injection peut sembler bien fondée mais cela représenterait un travail colossal dont le coût devra être assumé, y compris pour les anciens produits. Nous croyons plutôt que des pressions supplémentaires devraient être exercées sur l'industrie vétérinaire afin de favoriser le développement de produits qui subsistent moins longtemps au site d'injection.

17. La Communauté européenne a adopté un contrôle des résidus ciblé plutôt qu'aléatoire. Les sites d'injection ne font pas l'objet d'un échantillonnage de routine. Tout site d'injection démontrant des altérations macroscopiques est extrait à l'abattoir. Il n'est pas toujours possible d'échantillonner les sites d'injection lors de l'inspection au point d'entrée car la viande est en général importée en morceaux. Nous ne voyons pas de différence entre le contrôle régulier à l'importation et celui proposé.

18. Le concept de deux échantillons pour le protocole d'échantillonnage aux fins d'exécution de la réglementation est inacceptable. Un tel protocole serait trop lent et trop coûteux dans la pratique et il faudrait savoir à l'avance quelle est la substance recherchée.

19. Paragraphe 24. Nous appuyons cependant la proposition de sites d'injections spécifiques. Le règlement proposé en vue d'une limite maximale de 10 ml par site d'injection n'est pas commode et pourrait se traduire par un nombre accru de sites d'injection ou être tout simplement ignoré par les vétérinaires praticiens. De multiples injections ne seraient pas non plus réalistes du point de vue de l'animal traité. En outre, la plus grande superficie et le nombre accru d'injections ne feraient qu'accroître la superficie contenant des résidus.

SUISSE

20. Cet avant-projet prévoit-il la conduite d'études spécifiques sur les médicaments vétérinaires qui doivent être homologués ? Les substances déjà homologuées seront-elle réexaminées ? Cet avant-projet englobe-t-il seulement les médicaments vétérinaires ou vise-t-il également les autres substances ou préparations (p. ex. les vaccins) ? L'avant-projet devrait être limité aux médicaments vétérinaires administrés uniquement par injection et non par voie orale.

THAÏLANDE

Programmes d'inspection au point d'entrée

21. Paragraphe 20 : Nous recommandons que la dernière phrase soit remaniée pour se lire comme suit : « Toutes les expéditions de produits similaires en provenance du même établissement d'exportation peuvent alors faire l'objet d'un programme renforcé de tests dans le cadre de la procédure d'inspection au point d'entrée jusqu'à ce que qu'il soit établi que lesdits produits sont à nouveau conformes aux LMRMV_{IS}. »

Protocole d'échantillonnage proposé aux fins d'exécution de la réglementation

22. Paragraphe 23 : Dans le second cas, si le premier échantillon n'est pas conforme ni à la LMRMV ni à la LMRMV_{IS}, la carcasse ou la cargaison sera jugée contaminée et il ne sera pas nécessaire de procéder à l'analyse des résidus sur le deuxième échantillon. Les mesures correctives courantes en matière de détection de résidus non conformes sont instituées. Nous proposons cependant que le deuxième échantillon soit analysé pour y déceler la présence de résidus puisque le produit a déjà été analysé dans le pays exportateur et qu'il convient de confirmer le résultat de l'analyse du premier échantillon.

Mesures supplémentaires pour la gestion du risque

23. Paragraphe 24 : Nous recommandons que le deuxième retrait soit modifié pour se lire comme suit : « les produits injectables ne devraient pas être administrés à des volumes supérieurs à 10ml/par injection (si possible) et les animaux traités devraient être clairement identifiés de façon à pouvoir faire l'objet d'un suivi pendant toute la durée du délai de rétention. » Bibliographie : Recommandation pour les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection, Application à des fins de santé humaine et de commerce international, COMISA, 1996.

Annexe B – Glossaire : WHP – Délai de rétention

24. Nous proposons que le terme « comestible » soit éliminé de la première phrase puisque la définition de tissu englobe le tissu comestible. Bibliographie : Glossaire des termes et définitions, Volume 3 du Codex Alimentarius, 1995.

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

25. Les États-Unis tiennent à souligner l'excellent travail accompli au niveau de cet avant-projet de directives relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection. Nous sommes heureux d'offrir quelques suggestions qui pourront être examinées dans le but de finaliser le document et de favoriser la conformité aux normes du Codex pour les aliments qui font l'objet d'un commerce international.

Introduction

26. Les États-Unis recommandent que le document ne limite pas l'étendue des causes potentielles de la lente déplétion des résidus. Nous proposons la modification suivante au paragraphe 1 : « Certains médicaments vétérinaires présentent un profil de déplétion de résidus lent aux sites d'injection intramusculaire ou sous-cutanée, en raison entre autre de leur conception en tant que formule à action lente ou retardée ou d'irritation de la peau qui peut causer des réactions excessives des tissus comme la fibrose, l'encapsulation ou la nécrose. »

27. Au paragraphe 3, les États-Unis proposent que la première phrase renvoie de manière plus spécifique aux résidus aux sites d'injection pour les médicaments vétérinaires d'intérêt majeur au niveau de leurs effets pharmacologiques ou toxicologiques aigus. Nous proposons que la deuxième partie de la première phrase soit remaniée afin d'y intégrer les autres préoccupations toxicologiques. À titre d'exemple, il conviendrait d'insérer le texte suivant après « sélénium » : et ceux présentant des

effets toxicologiques liés au développement ainsi que les substances pouvant provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité chez certains individus (p. ex. , la pénicilline). »

Champ d'application

28. Au paragraphe 5, les États-Unis sont d'avis qu'il serait plus approprié de concevoir les directives proposées comme une évaluation de la sécurité plutôt que comme une évaluation spécifique des risques présentés par les résidus au site d'injection, tel qu'affirmé dans le premier retrait. Nous sommes conscients que ces directives abordent la question des résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection en conformité avec les principes d'évaluation de la sécurité. Notre deuxième observation relative au paragraphe 5 concerne les procédures « lorsque celles-ci s'appliquent » aux programmes nationaux de contrôle et de surveillance des résidus. Les directives du Codex s'appliquent aux produits qui font l'objet d'un commerce international. Il conviendrait peut-être cependant d'envisager que les directives du Codex relatives aux sites d'injection puissent être appliquées par des États membres. L'ensemble du document devrait alors tenir compte de ce remaniement textuel.

Objectifs des directives relatives au site d'injection

29. Au paragraphe 6, bien qu'appuyant sans réserves la protection de la santé publique des consommateurs, les États-Unis proposent néanmoins que ses observations relatives à l'évaluation de la sécurité et à l'utilisation de la terminologie de l'évaluation du risque ainsi qu'à l'applicabilité de l'avant-projet de directives du Codex aux gouvernements nationaux soient prises en considération dans l'ensemble du texte.

Évaluation du risque (pour la sécurité) que présentent les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection

30. Au paragraphe 7, les États-Unis conviennent que la majorité des évaluations de la sécurité effectuées par le JECFA concernent essentiellement les expositions à long terme à de faibles concentrations de résidus dans les aliments tandis qu'un nombre plus restreint d'évaluations traitent de l'exposition sporadique à court terme. Nous proposons que le paragraphe 7 soit remanié de la manière suivante : remplacer « évaluation du risque » par « évaluation de la sécurité » ; vers le milieu du paragraphe, insérer « sporadique » entre « exposition alimentaire » et « à court terme » ; réviser la phrase à la 6^e ligne qui commence par « Toutefois, en ce qui a trait à » pour obtenir « Toutefois, en ce qui a trait à la consommation de résidus au site d'injection, les directives publiées par le JECFA pour la recommandation de LMR ne sont pas conformes aux principes d'évaluation de la sécurité associée à une exposition alimentaire sporadique à court terme. » La troisième phrase qui commence par « La procédure » devrait préciser en quoi l'établissement de LMRMV pour l'exposition alimentaire chronique est pertinent (l'on peut présumer que cela revient à dire que le régime alimentaire modèle est suffisamment conservateur).

Protocole d'échantillonnage

31. Les États-Unis proposent que le paragraphe 8 renvoie à des « scénarios d'exposition sporadique à court terme ». Nous continuons à nous interroger sur l'attention que le paragraphe semble accorder aux protocoles d'échantillonnage dans le cadre de programmes nationaux de contrôle des résidus bien

que nous reconnaissons que des États membres puissent appliquer les directives du Codex développées pour des produits faisant l'objet d'un commerce international. En ce qui a trait à un protocole d'échantillonnage (observations émises ci-dessous), les États-Unis conviennent qu'il est primordial qu'un protocole d'échantillonnage établisse une distinction entre un tissu musculaire contenant un site d'injection et un tissu musculaire qui n'en contient pas. Le rejet de carcasses conformes n'est pas un moyen acceptable d'assurer la protection de la santé publique. Par conséquent, nous recommandons que la dernière phrase soit modifiée ainsi : « Cette approche continue à mettre l'accent sur la sécurité des consommateurs tout en évitant le rejet injustifié de carcasses. »

32. Au paragraphe 12, nous croyons qu'il serait utile d'inclure un renvoi aux parties intéressées ou une adresse Internet pertinente (p.ex., <http://www.fda.gov/cvm/guidance/guideline3toc.html>).

33. Au paragraphe 13, il semble être pris pour acquis que le résidu-marqueur au site d'injection sera toujours le médicament mère et qu'il équivaudra au total des résidus présentant un intérêt toxicologique. Les États-Unis recommandent que la convenance du résidu-marqueur à des fins d'évaluation de la concentration des résidus au site d'injection soit confirmée. En général, les résidus au site d'injection présentent une proportion élevée de composés administrés puisque le processus métabolique de post-absorption n'a pas encore eut lieu. Les résidus au site d'injection doivent néanmoins être associés à l'ensemble des résidus radio-marqués (résidu-marqueur/concept résidu total) à des fins d'évaluation de la sécurité.

34. Les observations les plus importantes soumises par les États-Unis concernent les paragraphes 13 à 16. Tel que mentionné précédemment, les États-Unis recommandent premièrement que « sporadique » soit inséré entre « exposition alimentaire » et « à court terme » et deuxièmement, que les résidus tiennent compte du rapport entre les résidus au site d'injection et le total des résidus dans le cadre de la procédure d'évaluation de la sécurité. Les termes employés par les États-Unis au cours d'observations antérieures et modifiés en fonction du format du présent document demeurent valides. Les observations antérieures des États-Unis prônaient la modification de la LMRMV du tissu-cible utilisée dans le cadre des programmes de contrôle des résidus (au minimum) pour s'assurer que la déplétion des résidus débouche sur une concentration de résidus au site d'injection inférieure à la LMRMV_{IS}. Nous proposons donc respectueusement les libellés suivants pour les paragraphes 14 à 16. Au paragraphe 14, il conviendrait d'utiliser « Apport aigu estimé » (AAE) plutôt qu'« Apport à court terme estimé » (ACTE). L'équation du paragraphe 16 devrait tenir compte de la relation qui existe entre les résidus au site d'injection et le total des résidus, telle que déterminée par les études effectuées sur les substances radio-marquées (voir ci-dessous).

35. Les États-Unis proposent la suppression des alinéas de la section 15. Les États-Unis proposent que le paragraphe 15 soit modifié de la manière suivante : Un rapprochement est effectué entre l'ACTE et la Dose de référence aiguë. Si l'ACTE est supérieur à la Dose de référence aiguë, la situation devra être réévaluée comme il convient. »

36. Au paragraphe 16, les États-Unis recommandent que l'équation soit révisée puisque, dans sa version actuelle, l'AAE équivaut à la Dose de référence aiguë, ce qui n'est vrai que si les résidus au site d'injection équivalent au total des résidus radio-marqués. Les équations devraient être les suivantes :

$$AAE = LMRMV_{IS} \times GP \div RM/RT$$

et par transposition, $LMRMV_{IS} = AAE \div GP \times RM/RT$

37. Les États-Unis attirent l'attention sur la valeur proposée pour la GP. L'avant-projet de directives fait référence de manière appropriée au régime modèle de consommation de tissu musculaire de 0,3 kg adopté par le JECFA. Les résidus de doramectine au site d'injection furent évalués au cours de la 52^e session du JECFA (Réf. : *Bulletin Alimentation et nutrition 41/12* de la FAO, page 32). Le JECFA précisait dans cette analyse que les concentrations de résidus au site d'injection étaient comparables pour des échantillons de 0,3 kg et 0,5 kg. Cela ne constitue pas une base suffisante de donnée pour justifier la sélection d'un échantillon plus grand à des fins d'analyse de résidus. Cependant, d'autres options pourraient être appropriées dont, par exemple, une approche statistique basée sur un intervalle de confiance ou la valeur du 97,5^e centile pour les consommateurs de viande proposée par l'Australie.

Programmes nationaux de contrôle et de surveillance des résidus

38. En ce qui a trait aux paragraphes 16 et 17, tel que mentionné précédemment, les États-Unis sont d'avis que tout débat entourant un programme gouvernemental de contrôle des résidus au niveau national sort du cadre des attributions du Codex.

39. Au paragraphe 18, les États-Unis recommandent l'ajout de l'ultime phrase suivante : « Il est essentiel de déterminer si de tels résidus non conformes peuvent ou non avoir des effets indésirables sur la santé des individus qui auraient consommé du tissu musculaire au site d'injection. »

Protocole d'échantillonnage proposé

40. Aux paragraphes 22 et 23, les États-Unis proposent que toute directive relative à l'échantillonnage à des fins d'analyse réponde aux critères actuels contenus dans les textes du Codex. Cela renvoie au *Volume 3 du Codex Alimentarius, Résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, 2^e édition, Section 3, Tableau A*. Des directives particulières sont mises en évidence pour le tissu musculaire issu du produit qui doit faire l'objet d'une analyse des résidus. Le Volume 3 devrait être modifié pour les cas dans lesquels les instructions d'échantillonnage ne prévoient pas le prélèvement d'échantillons sur deux groupes de muscle différents.

Mesures supplémentaires pour la gestion du risque

41. Au paragraphe 24, les États-Unis recommandent qu'il soit fait référence à l'évaluation de la sécurité plutôt qu'à la gestion du risque et que le deuxième retrait soit subdivisé de manière à ce que la nouvelle insertion se lise comme suit : « les animaux traités devraient être clairement identifiés de façon à pouvoir faire l'objet d'un suivi pendant toute la durée du délai de rétention ».

Annexe B – Glossaire

42. Les définitions devraient être révisées afin d'être conformes au langage utilisé dans le document principal. Des définitions de la DJA aiguë et de l'AAE sont proposées ci-dessous.

43. DJA aiguë : Réviser la définition afin de préciser que ce nombre fait référence au total des résidus tout comme la DJA.
44. AAE - Apport aigu estimé : Réviser cette définition afin qu'elle respecte la terminologie utilisée dans le reste du document et préciser que l'AAE représente un pourcentage de la DJA aiguë (le pourcentage devrait être ajusté en fonction du total des résidus).
45. LMRMV_{IS}: Remplacer « à court terme » par « aiguë » afin de refléter la corrélation avec le total des résidus, tel que mentionné ci-dessus.

Annexe C – Méthodes d'établissement de la dose de référence aiguë

46. L'Australie a clairement indiqué trois scénarios possibles. Cette section semble cependant mettre l'accent sur les tests spécifiques au détriment de la question plus vaste des doses de référence aiguë. Les États-Unis recommandent que la suppression des trois catégories spécifiques d'évaluation soit envisagée et propose la révision suivante :

« Les types de données nécessaires pour déterminer la dose de référence aiguë dépendront du médicament évalué et des résultats toxicologiques manifestés. Dans chacun des cas, l'objectif consiste à fournir des informations pertinentes sur lesquelles baser une évaluation de la DJA aiguë. Les différences entre les types de médicaments, le métabolisme et les profils de résidus in situ et les formules de composés ainsi que l'exposition humaine potentielle écartent toute possibilité d'établissement d'une liste rigoureuse d'études appropriées pour chaque situation.

47. En général, l'agent qui fait l'objet d'une évaluation devrait être administré par voie orale dans le cadre d'études sur des doses aiguës uniques afin de déterminer la dose sans effet chez une espèce animale modèle validée et de sensibilité appropriée. Si disponibles, les données relatives aux effets des expositions orales aiguës chez l'homme devraient aussi être évaluées.
48. Les études menées pour déterminer la DJA aiguë nécessiteront un nombre suffisant d'animaux pour effectuer les évaluations scientifiques requises. Ces études devraient témoigner de Bonnes pratiques de laboratoire. La DJA aiguë adoptée dans la pratique serait basée sur la DJA calculée à partir du système modèle de réaction le plus approprié.
49. Enfin, nous proposons l'inclusion d'une observation à caractère général au sujet de l'harmonisation avec les autres Comités du Codex qui étudient les questions de dose de référence aiguë (le CCPR, par exemple).

CONSUMERS INTERNATIONAL

50. Consumers International appuie l'élaboration de directives pour les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection et souscrit sans réserves à l'objectif fondamental de protection de la santé publique de ces directives, tel que mentionné au paragraphe 6. Ces directives permettront de faire en sorte que les consommateurs soient protégés contre tout effet indésirable associé à la consommation de produits d'origine animal provenant de tissus comestibles au site d'injection.

51. Le rapport de la 12^e session du Comité (ALINORM 01/31, para. 118) contient la déclaration suivante : « L'observateur de Consumers International a considéré que, outre les effets aigus, le document devrait traiter les effets chroniques potentiels résultant de la consommation des points d'injections, y compris les effets chroniques sur une femme enceinte à un stade critique pour le développement. »

52. Nous sommes toujours d'avis que le document doit traiter de cette question. Plus particulièrement, au paragraphe 3 de l'Avant-projet de directives, les exemples de médicaments qui soulèvent des inquiétudes en raison d'effets pharmacologiques et toxicologiques aigus semblent être décrits pour la plupart en fonction de leur effet pharmacologique spécifique. Nous sommes préoccupés par les médicaments susceptibles d'entraîner des déficiences structurelles ou fonctionnelles à long terme chez les enfants de femmes enceintes ou qui allaitent et qui consomment des aliments issus d'un site d'injection au cours d'un stade de développement critique. La période à laquelle se produit l'exposition peut être critique. Les médicaments qui ne provoquent pas de véritables réactions allergiques mais qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité soulèvent également certaines inquiétudes. Nous proposons que le paragraphe 3 soit remanié de la façon suivante :

« Du point de vue de la sécurité des consommateurs, les médicaments vétérinaires qui posent problème au niveau des résidus au site d'injection sont ceux qui comportent des effets pharmacologiques aigus (tels que β -bloquants, β -agonistes, tranquillisants, vasodilatateurs, anesthésiques) et ceux qui comportent des effets toxicologiques aigus (préparations contenant de la vitamine A ou du sélénium, autres neurotoxines ou substances toxiques ayant des effets sur le développement) et les substances pouvant provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité chez certains individus (telles que la pénicilline et sulfamides). Les effets indésirables notés sont reliés à une exposition dans le régime à court terme et sont en général des effets aigus. Cependant la période pendant laquelle se produit cette exposition (p. ex., au cours d'un stade critique de la grossesse) peut aussi être critique et mener dans de tels cas à des effets indésirables à long terme (p. ex., le développement restreint du système sexuel ou nerveux).

53. En outre, pour s'assurer que les sous-populations sensibles soient couvertes de manière appropriée, nous recommandons que la phrase du paragraphe 14 se lise comme suit : « PC = le poids corporel moyen pour un membre de la population concernée (p. ex., femmes enceintes et enfants). »

54. Au paragraphe 7, la troisième phrase stipule que « La procédure d'établissement des LMRMV semble adéquate en ce qui concerne les résidus de composés à toxicité aiguë dans les principaux tissus comestibles faisant partie du régime alimentaire modèle. Nous recommandons que le raisonnement sur lequel s'appuie cette déclaration soit précisé et confirmé. »

55. La dernière phrase du paragraphe 8 n'est pas claire. Nous recommandons qu'elle soit supprimée ou remaniée de la manière suivante : « Cette approche met ainsi l'accent sur la sécurité des consommateurs tout en évitant le rejet injustifié de carcasses. »

56. Au paragraphe 12, il conviendrait d'indiquer comment se procurer le document 1994 de la FDA auquel il est fait référence. Nous tenons également à souligner qu'il n'est pas toujours possible (dans de nombreux cas) d'affirmer que l'ACTE = DJA aiguë.

57. Au paragraphe 16, il conviendrait de reconnaître que le 97,5^e centile ne constitue qu'un exemple de valeur de consommation parmi tant d'autres qui peuvent être utilisés. Nous proposons donc le remaniement suivant : « Autrement, les organisations nationales pourront UTILISER la valeur de consommation de viande correspondant à un centile ÉLEVÉ (p. ex. le 97,5^e) des consommateurs et dérivée... ».

58. Nous proposons l'ajout de la phrase suivante à la fin du paragraphe 18 : « Il est essentiel de déterminer si de tels résidus non conformes constituent ou non un risque pour les consommateurs qui ingèrent le site d'injection. »

59. Au paragraphe 24, nous proposons que la dernière phrase soit remaniée de la façon suivante : « En ce qui concerne les médicaments vétérinaires injectables, il faudrait adopter les mesures supplémentaires suivantes pour la gestion des risques afin que les consommateurs n'ingèrent pas de résidus au site d'injection et d'éviter de désorganiser le commerce. »

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

60. La Communauté européenne soumet les observations suivantes concernant « l'Avant-projet de directives pour les résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection » suite à l'évaluation scientifique du *Committee for Veterinary Medicinal Products* de la *European Medicines Evaluation Agency*. *(La CE a soumis cette évaluation scientifique et certaines observations connexes qui sont jointes ci-dessous en italique).*

61. Du point de vue du consommateur, l'objectif premier devrait être de réduire au minimum les risques d'exposition au site d'injection. La législation en vigueur au sein de la Communauté européenne respecte cet objectif.

62. L'Avant-projet de directives du Codex relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection pourrait servir de base aux discussions bien que certains aspects doivent être examinés plus attentivement. Ces points sont résumés ci-dessous.

63. Le concept de LMRMV_{IS} devrait être écarté car il entraînerait l'établissement de deux LMR différentes pour le muscle. Ce concept pourrait poser certains problèmes aux consommateurs qui ne sauraient plus quelles concentrations de résidus sont jugées sûres et provoquer des litiges commerciaux.

64. Le concept de Dose de référence aiguë appliqué de manière spécifique à des fins d'évaluation des résidus au site d'injection est irréalisable. Seule la communauté scientifique s'accorde quant à l'établissement de telles doses de référence pour certaines catégories de produits en fonction de résultats essentiellement neurotoxicologiques. Cette directive ne couvre ni les autres catégories de produits utilisés en médecine vétérinaire ni tous les autres résultats toxicologiques (p. ex., les effets

antimicrobiens sur la flore intestinale humaine, les effets tératogènes, les effets aneugènes ou les effets pharmacodynamiques)¹.

65. La CE n'appuie pas le protocole d'échantillonnage proposé puisque celui-ci peut engendrer de multiples problèmes pratiques et n'offre aucune garantie quant à l'identification du site d'injection. Parmi ces problèmes, notons la difficulté d'identifier le site d'injection, le coût de l'analyse et la nécessité de valider les méthodes d'analyse sur une plus grande fourchette de concentrations ainsi que la nécessité d'élaborer une nouvelle méthode d'analyse lorsque le résidu-marqueur n'est pas le même que la substance mère.

66. Les mesures supplémentaires proposées pour la gestion du risque ne sont guère pratiques. La limitation du volume d'injection à 10 ml n'est pas fondée et l'injection ne peut pas toujours se faire à un endroit prédéterminé quoiqu'une courte liste de sites d'injections potentiels puisse s'avérer utile au niveau des activités de contrôle des résidus.

67. Bien qu'une procédure d'évaluation des risques pour un apport alimentaire aigu puisse s'appliquer dans certains cas, aucune donnée ne vient confirmer la proposition et celle-ci ne peut par conséquent être appuyée à ce moment précis.¹ Il conviendrait de recueillir des informations fiables sur les probabilités que le consommateur soit exposé à des résidus au site d'injection. La Communauté européenne souscrit à des démarches supplémentaires à cet égard dans le but de gérer les risques aigus potentiels pour le consommateur.

68. Il conviendrait d'inciter l'industrie pharmaceutique à développer des médicaments vétérinaires brevetés qui présentent un faible potentiel de persistance des résidus au site d'injection et une tolérance locale accrue.

69. La Communauté européenne a, depuis 1994, harmonisé la méthode d'échantillonnage au site d'injection utilisée dans le cadre d'études de la déplétion des résidus avec celle des États-Unis d'Amérique.

Le Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

1. *Le CVMP tient à souligner l'excellent travail accompli par le rapporteur de l'Australie et par le Codex dans le domaine complexe des résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection. Ce sujet fait l'objet d'un débat scientifique au sein du CVMP depuis plusieurs années déjà. Le CVMP perçoit l'avant-projet de directives comme une base de discussion mais certains concepts fondamentaux doivent être examinés plus en profondeur et mis au point.*

2. *L'Avant-projet de directives du Codex propose l'établissement d'une LMR pour le muscle au site d'injection (LMRMV_{IS}). Cette proposition implique donc deux LMR potentielles et différentes pour le muscle. Cela pourrait entraîner des complications au niveau de la*

¹ La position de la Communauté européenne repose sur la décision prise par la 24^e session de la Commission du Codex Alimentarius à l'effet que « En présence d'un risque réel pour la santé humaine mais de données scientifiques insuffisantes ou incomplètes, la Commission ne devrait pas précéder à l'élaboration d'une norme mais devrait plutôt envisager la rédaction d'un texte apparenté, tel qu'un Code d'usages, à la condition que ledit texte soit basé sur des preuves scientifiques concrètes. » (Alinorm 01/41, para. 81)

présentation et semer le doute au sein des consommateurs quant à la concentration de résidus jugée sûre et provoquer des litiges commerciaux. Le terme LMRMV₁₅ devrait être évité.

3. *L'Avant-projet de directives comporte une proposition relative à l'établissement de Doses de référence aiguës (DJA aiguës) pour les médicaments vétérinaires. Cependant, la communauté scientifique ne s'accorde pas quant à la manière de déterminer les DJA aiguës pour certaines catégories de substances. Plusieurs des produits brevetés devant être administrés par injection sont des antimicrobiens dont l'effet de nature aigu ou (sub)chronique sur la flore intestinale humaine constitue le résultat final. L'Annexe C ne traite aucunement de la manière d'aborder de tels résultats. Des DJA aiguës ne devraient pas être déterminées pour les substances qui ont comme résultat des effets tératogènes ou aneugènes. L'on dénote certaines lacunes au niveau des directives internationales convenues pour la conduite d'études pharmacodynamiques et la qualité ainsi que la quantité des données disponibles sur les médicaments vétérinaires peuvent varier. De plus, l'identification du résultat pharmacologique le plus approprié n'est pas toujours simple.*

4. *L'Avant-projet de directives repose sur un protocole d'échantillonnage proposé qui pourrait créer les problèmes pratiques suivants.*

4.1 *L'identification du site d'injection pourrait s'avérer impossible puisque certains produits brevetés ne causent aucune tache au site d'injection. L'échantillonnage de tissus pourrait n'impliquer qu'une partie du site d'injection et aboutir à des résultats pour le moins difficiles à interpréter.*

4.2 *Dans certains cas, le protocole proposé requerrait une validation plus approfondie de la méthode d'analyse sur une plus grande fourchette de concentrations.*

4.3 *À moins que la substance mère ne soit identifiée comme résidu-marqueur, il pourrait être nécessaire d'élaborer une nouvelle méthode d'analyse pour contrôler la LMR au site d'injection (les exemples comprennent le métamizole (résidu-marqueur 4-méthylaminoantipyrine), le pénéthamate (résidu-marqueur benzylpénicilline) et les esters de dexaméthasone (qui doivent subir une hydrolyse enzymatique pour produire le résidu-marqueur dexaméthasone)). Par conséquent, l'établissement de DJA aiguës est inapproprié dans de telles circonstances.*

5. *Les mesures supplémentaires proposées pour la gestion du risque pourraient s'avérer irréalisables. Les injections ne peuvent pas toujours être données dans le cou et limiter l'injection à un volume de 10 ml n'est pas toujours faisable. Certaines préparations antimicrobiennes qui sont destinées à être administrées à des animaux de grande taille, tels que du bétail, doivent être administrées à des volumes atteignant 50 ml par animal et le traitement peut s'étendre sur plusieurs jours. Une série d'injections de faible volume pourrait constituer une solution de rechange mais cela signifierait plusieurs sites d'injection et pourrait entraîner des problèmes ultérieurs au niveau de la santé de l'animal. Le recours à de multiples sites d'injection par administration ne devrait pas être envisagé pour tenter de résoudre le problème de résidus au site d'injection. Les recommandations devraient être applicables par le vétérinaire sinon les instructions pourraient ne pas être suivies.*

6. *L'Avant-projet de directives décrit une procédure d'évaluation des risques qui s'applique à un apport alimentaire aigu de résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection. Aucune donnée ne vient appuyer cette approche. Certains produits à base de viande transformée, tels que viande hachée et saucisses, peuvent être préparés à partir de viande provenant de régions de la carcasse fréquemment utilisées pour l'injection de médicaments. Certains secteurs de la population (p. ex., les enfants) peuvent présenter une ingestion plus élevée de produits à base de viande transformée. Dans ces conditions, il pourrait être nécessaire de tenir compte de l'exposition répétée du consommateur. Les informations relatives à l'ingestion d'un site d'injection en une seule portion sont limitées et celles qui existent tendent à démontrer qu'il s'agit d'un « événement rare ». Un nombre restreint de données confirment l'occurrence dans les abattoirs de taches apparentes au site d'injection ainsi que la présence de résidus de substances antimicrobiennes au sein de ces taches. Par contre, de telles informations n'existent pas pour d'autres catégories de substances. Des informations fiables sur la fréquence de l'exposition des consommateurs aux résidus au site d'injection doivent donc être recueillies pour pouvoir évaluer les probabilités d'une telle exposition et par le fait même, les risques que cela comportent pour le consommateur.*

7. *Il convient d'inciter l'industrie à développer des produits brevetés qui présentent un faible potentiel d'irritation de la peau et qui n'entraînent pas la présence de résidus persistants au site d'injection.*

8. *En ce qui concerne les études sur la déplétion, l'UE a déjà harmonisé ses méthodes avec la méthode d'échantillonnage de tissus au site d'injection décrite dans les Principes généraux de la FDA pour l'évaluation de la sécurité des substances utilisées chez les animaux destinés à la consommation humaine, 1994 (CVMP, Document de travail : résidus au site d'injection, III/5933-EN, novembre 1994).*

INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH (IFAH)

70. Les membres de l'IFAH souhaitent que ces directives soient complétées le plus rapidement possible et tiennent à féliciter la délégation australienne pour le travail accompli au niveau de ces directives.

71. Le document ne mentionne aucunement que la consommation de résidus au site d'injection est un événement rare. Dans ces conditions, il serait souhaitable que le document aborde le sujet de la fréquence de l'ingestion de sites d'injection.

72. L'IFAH estime nécessaire de se prononcer quant à savoir si les résidus au site d'injection constituent un risque véritable ou perçu ainsi que sur les probabilités qu'une personne ingère un site d'injection contenant des résidus nettement toxiques. Voici quelques observations spécifiques sur les directives proposées :

73. Paragraphe 1 : Bien qu'une formule de composés donnée ou l'irritation de la peau puisse « accroître » les concentrations de résidus au site d'injection, cela pourrait être négligeable au niveau de la consommation de ce site. La dernière phrase du paragraphe devrait être supprimée car les termes

« produits médicaux traditionnels » sont ambigus. Bon nombre de produits médicaux traditionnels pourraient constituer des systèmes de réserve à libération lente.

74. À la ligne 4 du paragraphe 3, supprimer l'adjectif « excessives » puisque cela constituerait alors une réaction indésirable et un élément de pharmacovigilance.

75. Paragraphe 3 : L'IFAH s'interroge quant à l'inclusion de « vitamine A ou du sélénium » à la ligne 4. Rien ne justifie la mise en évidence de ces deux substances.

76. Paragraphe 7 : Nous recommandons que l'avant-dernière phrase soit remaniée afin qu'elle se lise comme suit : « ...à moins qu'une telle évaluation soit jugée inutile sur le plan scientifique ». L'utilisation de « ne puisse être justifiée » semble inappropriée dans ce contexte. En outre, le terme « à court terme » devrait être remplacé par « rare » ou « occasionnelle » dans le présent paragraphe ainsi qu'au paragraphe 8.

77. Paragraphe 12 : L'IFAH estime approprié qu'il soit dit de manière non équivoque dans la dernière phrase que la directive FDA/CVM requiert le prélèvement d'un échantillon de 500 g. En outre, il doit être stipulé que la valeur en µg/kg obtenue au cours de l'essai sur cet échantillon devrait être utilisée pour les évaluations de l'exposition sans aucune autre forme de correction.

78. Paragraphes 13 à 16 : Les membres de l'IFAH ont souligné que les méthodes utilisées pour déterminer l'Apport à court terme estimé (ACTE) sont imprécises. Elles prennent pour acquis que le résidu-marqueur sera le même que le total des résidus et le texte doit refléter cette situation afin que les facteurs appropriés de correction puissent être utilisés lorsque ce n'est pas le cas.

79. Le calcul de l'ACTE au paragraphe 14 est basé sur la valeur de résidus la plus élevée observée au terme de la période de rétention. Certains membres du CCRVDF préféreront cependant utiliser un intervalle de confiance statistique basé sur la moyenne des résidus. Il serait également souhaitable au paragraphe 14 de définir le poids corporel moyen de la population concernée. Est-ce 60 ou 70 kg ?

80. Au paragraphe 15, l'IFAH ne souscrit pas à la phrase explicite « ne saurait être envisagée que dans les cas pour lesquels une LMRV n'a jamais été établie ». Dans les cas de LMR déjà établies, l'analyse des données en fonction de la nouvelle directive pourrait être l'occasion de modifier la LMR et le délai de rétention (WHP). Lorsque la pharmacovigilance exercée sur un produit établi n'a pu démontrer que le résidu au site d'injection présentait un risque, il n'y a pas lieu d'exiger une nouvelle évaluation.

81. Le paragraphe 16 offre aux organismes nationaux la possibilité d'intégrer de nouvelles valeurs de consommation à l'équation. La variance que permet cette approche au sein du système soulève cependant des questions. Cela est particulièrement vrai au niveau du commerce international des produits à base de viande.

82. Paragraphe 24 : Des volumes supérieurs à 10 ml sont souvent utilisés pour le bétail adulte. L'IFAH propose donc que la déclaration finale « ...et les animaux traités devraient être clairement identifiés... » constitue à elle seule un autre point.

83. Annexe C – Page 12 : Il n'est aucunement mentionné quels facteurs de sécurité seraient considérés « appropriés ». L'IFAH appuierait un facteur de 10, tel qu'examiné au cours de discussions antérieures, bien que la pertinence d'un facteur de sécurité ait fait l'objet d'un autre débat étant donné que la consommation d'un site d'injection est une occurrence rare.