

# 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 FAO I Email : [Codex@fao.org](mailto:Codex@fao.org) Fax : 39(06)5705.4593

Point 7 de l'ordre du jour

CX/RVDF 01/7  
Juin 2001

## PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

### COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Treizième session

Charleston, Caroline du Sud, du 4 au 7 décembre 2001

#### AVANT-PROJET DE DIRECTIVES RELATIVES AUX RESIDUS DE MEDICAMENTS VETERINAIRES AU SITE D'INJECTION

Les gouvernements et organisations internationales sont invités à commenter par écrit le présent Avant-projet à l'adresse suivante : U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, 14<sup>e</sup> et Independence Avenue, S.W., Washington DC, 20250 USA, télécopieur : +1-202-720-3157, Email : [uscodex@usda.gov](mailto:uscodex@usda.gov) avec copie au Secrétaire, Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, FAO, Via delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie, télécopieur : +39.06.5705-4593, ou par courrier électronique à l'adresse suivante : [codex@fao.org](mailto:codex@fao.org), **au plus tard le 1<sup>er</sup> septembre 2001.**

## HISTORIQUE

1. À sa douzième session, le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) a examiné l'Avant-projet de directives relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection et est convenu de renvoyer ce document pour nouvelle rédaction par la délégation de l'Australie compte tenu des observations formulées et des débats qui ont eu lieu au sein du Comité, pour distribution et examen lors de la 13<sup>e</sup> session du CCRVDF (paragraphe 110 à 120, ALINORM 01/31).
2. L'Avant-projet de directives ci-joint a été préparé par la délégation de l'Australie. Conformément aux observations formulées lors de la 12<sup>e</sup> session du CCRVDF, le titre final du

document relatif aux directives sera *Directives relatives aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection*.

## **JUSTIFICATION DE L'ÉTABLISSEMENT DE DIRECTIVES**

3. Les autorités nationales chargées de la réglementation cherchent à garantir que les aliments d'origine animale ne contiennent pas de résidus de médicaments vétérinaires qui puissent présenter un risque pour la santé des consommateurs. Les limites maximales de résidus pour les médicaments vétérinaires (LMRMV) reflètent traditionnellement la concentration maximale de résidus dans les tissus comestibles éloignés du site d'injection qui est autorisée par la loi ou reconnue comme acceptable lorsque le médicament est utilisé conformément aux instructions approuvées. Pour s'assurer que la LMRMV n'est pas dépassée, les autorités nationales peuvent fixer un délai de rétention (WHP).

4. Les LMRMV sont recommandées en fonction de plusieurs facteurs importants dont la Dose journalière acceptable (DJA), les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires (BPMV), les autres sources de résidus dans les aliments, le métabolisme des substances chimiques et la mesure dans laquelle des méthodes d'analyse commodes sont disponibles. Toutefois, certaines préparations injectables peuvent laisser des résidus supérieurs à la LMR au site d'injection, même après le délai de rétention prescrit.

5. Tel qu'indiqué ci-dessus, les gouvernements et les organisations internationales sont invités à soumettre leurs observations sur l'Avant-projet de directives relatives aux médicaments vétérinaires au site d'injection.

## **AVANT-PROJET DE DIRECTIVES RELATIVES AUX RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AU SITE D'INJECTION (À l'étape 3 de la Procédure du Codex)**

### **INTRODUCTION**

1. Certains médicaments vétérinaires présentent un profil de déplétion de résidus lent aux sites d'injection intramusculaire ou sous-cutanée, en raison notamment de leur conception en tant que formule à action lente ou retardée. La déplétion peut être lente suite à une irritation de la peau qui cause des réactions excessives des tissus comme la fibrose, l'encapsulation ou la nécrose. À titre de comparaison, l'utilisation de produits médicaux traditionnels se traduit rarement par des résidus au site d'injection lors de l'abattage.

2. Les concentrations de résidus peuvent être plus élevées et plus persistantes au site d'injection qu'aux autres sites musculaires. Par conséquent, les résidus au site d'injection peuvent ne pas respecter la LMRMV pour la WHP prévue. Il est cependant difficile de confirmer la non-conformité du résidu au site d'injection puisque la réaction n'est pas visible à l'œil nu.

3. Du point de vue de la sécurité des consommateurs, les médicaments vétérinaires qui posent problème sont ceux qui comportent des effets pharmacologiques ou toxicologiques aigus (tels que  $\beta$ -bloquants,  $\beta$ -agonistes, tranquillisants, vasodilatateurs, anesthésiques, corticostéroïdes et préparations qui contiennent de la vitamine A) et les substances pouvant provoquer des réactions allergiques chez

les individus hypersensibles (telles que la pénicilline et ses dérivés). Les effets indésirables notés sont reliés à une exposition dans le régime à court terme et sont en général des effets toxiques aigus.

4. Les résidus au site d'injection ont une incidence sur les programmes de contrôle et de surveillance des résidus. Actuellement, les résidus au site d'injection de concentration supérieure à la LMRMV musculaire établie sont considérés comme n'étant pas conformes ce qui veut dire que tous les tissus sont considérés comme comportant la même concentration de résidus. Le produit entier est alors considéré comme légalement contaminé, ce qui entraîne habituellement le rejet de la carcasse, voire de toute la cargaison. Cela peut avoir des répercussions sur le commerce intérieur et international de la viande.

## CHAMP D'APPLICATION

5. Ces directives visent à aborder la question des résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection en harmonie avec les principes d'analyse du risque. L'approche adoptée vise à définir :

- une procédure d'évaluation du risque applicable à l'apport alimentaire aigu de résidus au site d'injection. Cette procédure complète celle adoptée par le JECFA pour l'établissement des LMRMV. Celle-ci semble répondre de manière adéquate à la question des résidus de composés à toxicité aiguë dans les tissus comestibles faisant partie du régime modèle ; et
- des procédures qui respectent l'objectif des évaluations de risques en ce qui concerne l'apport alimentaire aigu et l'apport alimentaire chronique des résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection dans le cadre des programmes nationaux de surveillance et de contrôle des résidus et des programmes d'inspection au point d'entrée. Essentiellement, cette approche vise à garantir la sécurité des consommateurs en ne condamnant que les carcasses ou cargaisons qui ne répondent pas aux critères établis en matière d'apport alimentaire aigu et d'apport alimentaire chronique acceptables.

## ABRÉVIATIONS

AJMT	Apport journalier maximum théorique
ACTE	Apport à court terme estimé
DJA	Dose journalière acceptable
DJA aiguë	Dose de référence aiguë
DSEO	Dose sans effet observable
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
FDA	United States Food and Drug Administration
GP	Grande portion du produit destiné à être consommé
JECFA	Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires
JMPR	Réunion mixte FAO/OMS sur les résidus de pesticides
LMRMV	Limite maximale de résidu de médicaments vétérinaires
LMRMV <sub>SI</sub>	LMRMV au site d'injection intramusculaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RM	Résidu maximal
WHP	Délai de rétention

## **OBJECTIF DES DIRECTIVES RELATIVES AUX RÉSIDUS AU SITE D'INJECTION**

6. Les présentes directives relatives aux résidus au site d'injection comportent deux objectifs différents mais néanmoins reliés. L'objectif primaire est la protection de la santé publique. Le deuxième objectif est d'élaborer une procédure d'échantillonnage pour les programmes nationaux de surveillance et de contrôle des résidus et les programmes d'inspection au point d'entrée en harmonie avec l'objectif du processus d'évaluation du risque sur lequel reposent les normes de santé publique. L'approche globale doit être conforme aux principes d'analyse du risque.

Les objectifs fixés peuvent être atteints en suivant les procédures décrites ci-dessous. Il faut également faire en sorte que la procédure proposée pour l'établissement de normes, en complément de la procédure existante du JECFA, respecte les LMRMV actuelles.

## **ÉVALUATION DU RISQUE QUE PRÉSENTENT LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES AU SITE D'INJECTION**

7. La procédure actuelle utilisée par le JECFA pour calculer les LMRMV fait appel à une évaluation du risque associé à la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments dans le but d'assurer la sécurité des consommateurs. La DJA, qui concerne l'exposition aux résidus à vie dans le régime, est au cœur de cette approche. 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. Toutefois, en ce qui a trait à la consommation de résidus au site d'injection, la procédure n'est pas conforme aux principes d'analyse du risque associé à l'exposition alimentaire à court terme. L'ajout à la procédure d'une évaluation de l'exposition alimentaire à court terme permettrait d'établir certaines directives au niveau de l'acceptabilité ou, à l'opposé, des effets indésirables aigus potentiels que peut entraîner la consommation de résidus au site d'injection. Toute préparation injectable devrait faire l'objet d'une évaluation du risque associé à une exposition alimentaire à court terme à moins qu'une telle évaluation ne puisse être justifiée sur le plan scientifique. La procédure est fondée sur le concept de la Dose de référence aiguë (concept défini dans une autre section du présent document).

## **PROTOCOLE D'ÉCHANTILLONNAGE AUX FINS D'EXÉCUTION DE LA RÉGLEMENTATION**

8. Les protocoles d'échantillonnage des programmes nationaux de surveillance et de contrôle des résidus et des programmes d'inspection au point d'entrée doivent refléter l'objectif du processus d'établissement de normes. L'introduction d'une évaluation du risque associé à l'apport alimentaire à court terme (basée sur le concept d'une dose de référence aiguë) permet le calcul d'une LMRMV au site d'injection intramusculaire (LMRMV<sub>IS</sub>). Il est essentiel que le protocole d'échantillonnage développé puisse établir une distinction entre un site d'injection intramusculaire et les autres sites lorsque deux normes sont établies pour le tissu musculaire, par exemple la LMRMV musculaire et la LMRMV<sub>IS</sub>. Une telle procédure d'échantillonnage est décrite ci-dessous. Cette approche met ainsi

l'accent sur la sécurité des consommateurs. Quoiqu'il en soit, le rejet de carcasses conformes aux normes ne saurait constituer un mécanisme acceptable à cet égard.

## **PROCÉDURE D'ÉTABLISSEMENT DE NORMES RELATIVES AUX RÉSIDUS AU SITE D'INJECTION**

9. Actuellement, le JECFA recommande les LMRMV en se basant sur les BPMV et la DJA. L'évaluation de l'exposition alimentaire est quant à elle fondée sur une approche de régime alimentaire modèle. Si le calcul de la Dose journalière maximale théorique (DJMT) indique que l'exposition alimentaire estimée pour un résidu de médicament vétérinaire est supérieure à la DJA, alors l'utilisation de ce médicament vétérinaire sera limitée aux usages qui préconisent des délais de rétention commodes afin de s'assurer que l'apport alimentaire ne dépasse pas la DJA. Cette évaluation de l'exposition alimentaire doit s'appliquer lorsqu'il s'agit d'un risque à long terme. Il convient que l'évaluation actuelle du risque élaborée par le JECFA demeure la première étape de la procédure d'établissement de LMRMV pour l'ensemble des préparations injectables.

10. La procédure d'évaluation de l'exposition alimentaire à court terme aux résidus de médicaments vétérinaires au site d'injection fait l'objet d'une discussion ci-après.

11. L'évaluation des données toxicologiques a pour but d'établir une dose de référence aiguë pour un médicament vétérinaire. Le processus dépend de la sélection de résultats toxicologiques aigus appropriés pour l'établissement de la DSEO. Les méthodes utilisées pour l'établissement de la dose de référence aiguë sont décrites en détail dans l'Annexe C du présent Avant-projet de directives.

12. L'évaluation de l'exposition alimentaire aiguë ne peut se faire que par l'entremise de données sur les résidus au site d'injection qui correspondent au délai de rétention concerné. La méthode d'échantillonnage utilisée pour prélever du tissu au site d'injection peut affecter la concentration apparente de résidus, de sorte qu'il est souhaitable de normaliser ces méthodes dans toute la mesure possible. Il est proposé d'utiliser comme fondement des directives la méthode employée par la FDA pour mesurer les résidus au site d'injection, méthode qui est décrite dans ses « *Principes généraux pour l'évaluation de la sécurité des substances utilisées chez les animaux destinés à la consommation humaine, 1994.*

13. La pertinence du résidu marqueur qui servira à évaluer la concentration de résidus au site d'injection doit être confirmée. En général, les résidus au site d'injection contiennent une proportion élevée de composés d'origine puisque le métabolisme post-absorption n'a pas encore eu lieu.

14. La toxicité aiguë du médicament vétérinaire est estimée en fonction de l'apport à court terme estimé (ACTE) qui s'obtient par l'équation suivante :

$$\text{ACTE} = \text{GP} \times \text{RM} \div \text{PC}$$

où GP = la grande portion de produit destiné à être consommé (dans le cas présent, 0,3 kg de tissu musculaire au site d'Injection) pendant un repas ou une journée

RM = le résidu maximum rapporté au site d'injection intramusculaire pour le WHP concerné

PC = le poids corporel moyen pour un membre de la population concernée.

Un ACTE distinct est alors calculé pour chaque temps d'échantillonnage considéré à partir des données relatives aux résidus au site d'injection qui ont été soumises. À cet égard, le délai de rétention le plus bref est alors appliqué pour rendre conforme les résidus de tous les sites autres que les sites d'injection en fonction des LMRMV respectives.

15. Un rapprochement est ensuite effectué entre l'ACTE et la Dose de référence aiguë pour le médicament vétérinaire. Suite au rapprochement, il faut envisager les deux résultats possibles suivants :

En premier lieu, si l'ACTE est supérieur à la Dose de référence aiguë pour le médicament vétérinaire, le délai de rétention ne pourra être entériné et le promoteur est avisé du fait que l'exposition alimentaire aiguë atteint un seuil inacceptable. Le promoteur pourra dès lors envisager les options possibles pour corriger la situation, soit par exemple modifier la modèle d'utilisation ou reformuler le produit. L'augmentation du délai de rétention pour tenir compte des résidus au site d'injection en fonction de la dose de référence aiguë ne saurait être envisagée que dans les cas pour lesquels une LMRMV n'a jamais été établie. Cette restriction est nécessaire puisqu'elle élimine toute révision ou atteinte à l'intégrité d'une LMRMV existante.

Deuxièmement, si l'ACTE est égal ou inférieur à la Dose de référence pour le médicament vétérinaire, le délai de rétention pourra être entériné et la  $LMRMV_{IS}$  calculée.

16. La  $LMRMV_{IS}$  est calculée en fonction de l'équation suivante :

$$ACTE = DJA_{\text{aiguë}} = LMRMV_{IS} \times GP$$

Ou par transposition :

$$LMRMV_{IS} = DJA_{\text{aiguë}} \div GP$$

La  $LMRMV_{IS}$  représente la concentration de résidus au site d'injection du tissu qui, si elle devait être dépassée, se traduirait par un ACTE supérieur à 100 % de la  $DJA_{\text{aiguë}}$ . La  $LMRMV_{IS}$  s'utilise dans le cadre des programmes nationaux de contrôle et de surveillance des résidus et des programmes d'inspection au point d'entrée (cet aspect est décrit ci-dessous). La valeur de GP dans l'équation précédente est de 0,3 kg (c.-à-d. la valeur indiquée dans le régime modèle du JECFA pour la consommation de viande). Autrement, les organisations nationales pourront y substituer la valeur de consommation de viande correspondant au 97,5<sup>e</sup> centile des consommateurs et dérivée à partir des données pertinentes des études alimentaires nationales.

## **PROTOCOLE D'ÉCHANTILLONNAGE AUX FINS D'EXÉCUTION DE LA RÉGLEMENTATION**

### **PROGRAMMES NATIONAUX DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE DES RÉSIDUS**

17. Les programmes nationaux de surveillance et de contrôle des résidus prévoient à la fois des tests aléatoires (contrôle continu) et ciblés (surveillance) pour la détection de résidus. Lorsque les données indiquent la présence d'un problème, des mesures de correction y compris des procédures

d'enquêtes, de réglementation et de prolongation peuvent être entreprises pour empêcher que ces problèmes ne surviennent à nouveau.

18. Les programmes nationaux de surveillance des résidus peuvent inclure le prélèvement d'échantillons de tissu de muscle au site d'injection et l'identification de résidus non conformes. Dans ce cas, les procédures d'enquête peuvent mettre en évidence qu'un médicament vétérinaire injectable a été administré à l'animal et que la période de rétention a été respectée.

#### PROGRAMMES D'INSPECTION AU POINT D'ENTRÉE

19. L'inspection au point d'entrée et le prélèvement d'échantillons sur le produit constituent des procédures normales employées par de nombreux pays importateurs en vue de s'assurer que les produits carnés importés sont produits selon des normes équivalentes à celles en vigueur dans le pays importateur. Elles sont utilisées pour garantir la sécurité et la salubrité du produit de même que la conformité de l'étiquetage des denrées.

20. L'échantillonnage dans le cadre de l'inspection au point d'entrée peut inclure le prélèvement de tissus au site d'injection. Les *Directives du Codex pour l'établissement d'un programme de contrôle des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments* (CAC/GL 16-1993) indiquent que lorsque des concentrations non conformes de résidus sont détectées, les cargaisons suivantes de la même famille de produits provenant du même établissement doivent être retenues au point d'entrée jusqu'à ce que les analyses de laboratoire prouvent que lesdits produits sont conformes aux LMRMV du pays importateur. Toutes les expéditions du pays exportateur 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 qu'il soit établi que lesdits produits sont à nouveau conformes aux LMRMV.

21. Ce renforcement des mesures d'inspection basé sur le principe de « l'analyse des échantillons et la mise en attente » de même que le renforcement des mesures d'inspection peut engendrer une augmentation importante des droits de douanes et des frais vis-à-vis de l'abattoir expédiant la marchandise et/ou du pays exportateur ainsi qu'une charge de travail accrue pour le pays importateur chargé du contrôle. Par conséquent, ces perturbations occasionnées aux programmes normaux d'inspection peuvent nuire sérieusement au commerce.

#### **PROTOCOLE D'ÉCHANTILLONNAGE PROPOSÉ AUX FINS D'EXÉCUTION DE LA RÉGLEMENTATION**

22. Le protocole d'échantillonnage proposé aux fins d'exécution de la réglementation s'applique à la fois aux programmes nationaux de contrôle et de surveillance des résidus et aux programmes d'inspection au point d'entrée.

23. Le tissu du muscle est prélevé conformément aux exigences du programme national actuel de contrôle et de surveillance et deux échantillons seront prélevés simultanément plutôt qu'un seul. Dans le cas des produits emballés, les échantillons proviendront de deux paquets différents. Dans le cas de carcasses, les deux échantillons proviendront de groupes de tissus musculaires différents issus de la même carcasse.

Si le premier échantillon prélevé est conforme à la LMRMV établie pour le muscle concerné, la carcasse ou la cargaison sera jugée acceptable et il ne sera pas nécessaire de procéder à l'analyse des résidus sur le deuxième échantillon.

Si le premier échantillon n'est pas conforme à la LMRMV et à la LMRMV<sub>IS</sub> établies pour le muscle, la carcasse ou la cargaison sera jugée contaminée et il ne sera pas nécessaire de procéder à l'analyse de résidus sur le deuxième échantillon. Les mesures actuelles de correction seront alors appliquées dans le cadre de la détection de concentrations non conformes de résidus.

Si le premier échantillon est non conforme relativement à la LMRMV établie pour le muscle mais conforme à la LMRMV<sub>IS</sub>, la probabilité que l'échantillon ait été prélevé au site d'injection devra être déterminée. Dans ce cas, le deuxième échantillon sera soumis à une analyse des résidus. Si le deuxième échantillon est conforme à la LMRMV, il sera convenu que le premier échantillon a probablement été prélevé au site d'injection et la carcasse ou la cargaison sera jugée conforme. Par contre, si le deuxième échantillon n'est pas conforme au niveau de la LMRMV établie pour le muscle, il sera convenu, selon toute vraisemblance, que le premier échantillon n'a pas été prélevé au site d'injection. La carcasse ou la cargaison sera refusée et les mesures actuelles de correction seront appliquées dans le cadre de la détection de concentrations non conformes de résidus.

## **MESURES SUPPLÉMENTAIRES POUR LA GESTION DU RISQUE**

24. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires injectables, il faudrait adopter les mesures supplémentaires suivantes pour la gestion des risques :

- les injections devraient être faites à un endroit précis, comme le cou antérieur, qui pourrait faire l'objet d'une inspection de routine dans les abattoirs et pendant le désossage, et où les résidus éventuels pourraient être détectés, prélevés et rejetés ;
- les produits injectables ne devraient pas être administrés à des volumes supérieurs à 10 ml par site d'injection<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> Résidus de médicaments vétérinaires aux sites d'injection et implications pour la santé humaine et le commerce international. COMISA, octobre 1996.



**ANNEXE A – BIBLIOGRAPHIE**

- Évaluation de certains résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : Trente-huitième rapport du Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaire, 1991.
- Évaluation de certains résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : Quarantième rapport du Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires, 1993.
- Consommation alimentaire et évaluation de l'exposition aux substances chimiques : Rapport d'une consultation mixte FAO/OMS, 1997.
- Principes généraux pour l'évaluation de la sécurité des substances utilisées chez les animaux destinés à l'alimentation humaine, 1994 ; US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- Injection site residues CVMP Working Party on the Safety of residues, 1993.
- Jones PGH (1994) Injection site residues: not a threat to consumers or free trade European Veterinary Pharmacology and Toxicology, Proceedings of 6th International Congress Edinburgh, 7-11 Août 1994.
- Recommandations en vue de la révision des directives relatives au calcul prévisionnel de l'ingestion d'origine alimentaire de résidus de pesticides : Rapport d'une consultation mixte FAO/OMS, 1995.
- Residues of Veterinary Drugs at Injection Sites, Implications for Human Health and International Trade. COMISA, 1996.

## ANNEXE B – GLOSSAIRE

### **ACTE – Apport à court terme estimé**

L'apport à court terme estimé est l'apport maximal anticipé de médicament vétérinaire qui peut être ingéré au cours d'un repas ou d'une journée lorsque la concentration des résidus présents est la plus élevée parmi celles détectées lors des tests de détection des résidus au site d'injection. Il est exprimé en milligrammes de produit chimique par kilogramme de poids corporel (mg/kg poids corporel) et sous forme de pourcentage de la DJA aiguë.

### **BPMV – Bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires<sup>2</sup>**

Les bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires correspondent aux usages officiels de médicaments vétérinaires dans des conditions normales, y compris au niveau des délais de rétention, recommandés, autorisés et approuvés par les autorités nationales.

### **Concentration de résidus non conforme**

Une concentration de résidus non conforme est une concentration de résidus chimiques dépassant la LMRMV pour cette substance chimique.

### **DJA - Dose journalière acceptable<sup>3</sup>**

La DJA d'un médicament est l'estimation de la dose journalière d'un médicament vétérinaire, exprimée sur la base du poids corporel, qui peut être ingérée pendant toute la durée de la vie humaine sans présenter de risque appréciable pour la santé du consommateur. Elle est exprimée en milligrammes de médicament par kilogramme de poids corporel (mg/kg poids corporel).

### **DJA aiguë - Dose de référence aiguë**

La dose de référence aiguë d'un médicament est l'estimation de la dose d'une substance présente dans les aliments ou l'eau potable qui peut être ingérée pendant une courte durée, habituellement au cours d'un repas ou pendant une journée, sans présenter de risque appréciable pour la santé du consommateur et compte tenu de tous les éléments connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de médicament par kilogramme de poids corporel (mg/kg poids corporel).

### **DJMT – Dose journalière maximale théorique<sup>4</sup>**

La dose journalière maximale théorique est la dose journalière maximale anticipée pour un résidu de médicament vétérinaire en fonction de résidus équivalents aux LMRMV et d'un apport alimentaire journalier par personne conforme au régime modèle établi par le JECFA. Elle est exprimée en milligrammes de produit chimique par kilogramme de poids corporel (mg/kg poids corporel) et sous forme de pourcentage de la DJA.

### **DSEO - Dose sans effet observable**

La dose sans effet observable est la dose d'une substance la plus élevée déterminée au cours d'études expérimentales chez les animaux ou chez les humains, qui ne comporte pas d'effets toxiques détectables. La DSEO est exprimée en milligrammes de substance par kilogramme de poids corporel et par jour (mg/kg poids corporel/jour)

<sup>2</sup> La définition est donnée à la section 4 du Codex Alimentarius, Résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, Volume 3.

<sup>3</sup> La définition est donnée à la section 4 du Codex Alimentarius, Résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments, Volume 3.

<sup>4</sup> Cette définition est une version modifiée de la définition contenue dans le rapport de la Consultation mixte FAO/OMS de 1997, Consommation alimentaire et évaluation de l'exposition aux substances chimiques.

**LMRMV - Limite maximale de résidus**<sup>5</sup>

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

Elle est basée sur le type et la quantité de résidus considérés comme ne présentant pas de risque d'ordre toxicologique pour la santé humaine tel qu'indiqué par la dose journalière admissible (DJA), ou sur la base d'une DJA temporaire qui utilise un facteur de sécurité supplémentaire. Elle tient compte également d'autres risques de santé publique pertinents ainsi que des aspects de technologie alimentaire et des apports alimentaires estimés.

Quand on établit une LMRMV on fait entrer en ligne de compte les résidus qui se trouvent dans les aliments d'origine végétale ou qui proviennent de l'environnement. En outre, la LMRMV peut être réduite en fonction des bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires et dans la mesure où des méthodes d'analyse sont disponibles.

**LMRMV<sub>IS</sub> – Limite maximale de résidus au site d'injection**

La limite maximale de résidus au site d'injection est un nouveau concept proposé dans le cadre des présentes directives. Elle représente la concentration maximale de résidus de médicaments vétérinaires dans le tissu au site d'injection qui est autorisée sur le plan juridique et jugée acceptable pour une exposition alimentaire à court terme. Elle s'applique à tous les médicaments vétérinaires injectables, y compris ceux qui sont susceptibles de provoquer des réactions pharmacologiques, toxicologiques ou d'hypersensibilité aiguës dans le cadre de la consommation humaine d'aliments. Elle correspond à la concentration qui équivaut à 100 % de la DJA aiguë pour l'apport alimentaire à court terme estimé. Elle est exprimée en mg/kg ou µg/kg de poids frais.

**WHP - Délai de rétention**<sup>6</sup>

Le délai de rétention est le temps qui doit s'écouler entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire, y compris des aliments traités (ou l'application de produits chimiques à usage agricole dans le cas de résidus de pesticides) et la collecte de tissus ou produits comestibles provenant d'un animal traité afin de garantir que les concentrations de résidus dans les aliments destinés à la consommation humaine sont conformes aux exigences en matière de limites maximales de résidus. Le délai de rétention est une condition qui fait force de loi.

---

<sup>5</sup> La définition est fournie dans le *Manuel de procédure de la Commission du Codex Alimentarius, et dans la section 4 du Codex Alimentarius, Volume 3.*

<sup>6</sup> La définition du terme "délai de rétention" est fournie dans la section 4 du Codex Alimentarius, Volume 3.

## ANNEXE C – MÉTHODES D'ÉTABLISSEMENT DE LA DOSE DE RÉFÉRENCE AIGUË

Trois types de réactions chez l'hôte ont été identifiés 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 foins d'efficacité serait dans l'incapacité de provoquer une réaction pharmacologique chez l'homme à la suite d'une ingestion et de 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-antiagonistes, 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, sur sa toxicité, ou son innocuité pharmacologique. Les substances qui ont démontré leurs 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 l'hypersensibilité 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 rendraient 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 référence aiguës calculées dans les situations décrites ci-dessus.