

RÈGLEMENT (UE) 2018/782 DE LA COMMISSION**du 29 mai 2018****établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque visés dans le règlement (CE) n° 470/2009****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil⁽¹⁾, et notamment son article 13, paragraphe 2, point a),

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 470/2009 prévoit qu'à l'exception des cas où la procédure du Codex alimentarius s'applique, toute substance pharmacologiquement active destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires au sein de l'Union aux fins d'une administration à des animaux producteurs d'aliments fait l'objet d'un avis de l'Agence européenne des médicaments (l'«Agence») sur la limite maximale de résidus («LMR») de substances pharmacologiquement actives utilisées ou destinées à être utilisées dans des médicaments vétérinaires. L'avis de l'Agence prend la forme d'une évaluation scientifique des risques et de recommandations pour la gestion des risques.
- (2) Le règlement (CE) n° 470/2009 habilite la Commission à adopter des mesures établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque concernant la fixation des LMR des substances pharmacologiquement actives.
- (3) Afin d'assurer la sécurité, la clarté et la prédictibilité juridiques en ce qui concerne la procédure de fixation des LMR, il convient que les critères par rapport auxquels l'Agence évalue les demandes soient établis dans le présent règlement.
- (4) Les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque devraient viser à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine, tout en garantissant que la santé humaine, la santé animale et le bien-être des animaux ne sont pas affectés par le manque de disponibilité de médicaments vétérinaires appropriés.
- (5) Compte tenu des exigences énoncées à l'article 6 du règlement (CE) n° 470/2009, les dispositions détaillées concernant les principes méthodologiques pour la partie «évaluation scientifique des risques» de l'avis de l'Agence devraient être énoncées dans le présent règlement.
- (6) Compte tenu des exigences énoncées à l'article 7 du règlement (CE) n° 470/2009, les dispositions détaillées concernant les principes méthodologiques pour la partie «recommandations pour la gestion du risque» de l'avis de l'Agence devraient être énoncées dans le présent règlement. Dans les recommandations pour la gestion du risque, l'Agence est également tenue de prendre en considération la disponibilité de substances alternatives et d'autres facteurs légitimes, tels que les aspects technologiques de la production de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux ou la faisabilité de contrôles. Par conséquent, il est approprié d'énoncer des règles concernant cette exigence.
- (7) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier***Objet**

1. Le présent règlement établit les principes méthodologiques concernant l'évaluation scientifique du risque et les recommandations pour la gestion du risque visées aux articles 6 et 7 du règlement (CE) n° 470/2009 que l'Agence doit appliquer lorsqu'elle prépare des avis sur les LMR de substances pharmacologiquement actives qui peuvent être autorisées dans les aliments d'origine animale en vertu dudit règlement.

⁽¹⁾ JO L 152 du 16.6.2009, p. 11.

2. Les principes méthodologiques applicables à l'évaluation scientifique du risque sont énoncés dans l'annexe I.
3. Les principes méthodologiques applicables aux recommandations pour la gestion du risque sont énoncés dans l'annexe II.

Article 2

Définitions

Aux fins du présent règlement, outre les définitions figurant dans le règlement (CE) n° 470/2009 du Conseil, on entend par:

- «métabolites majeurs»: les métabolites constituant ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou ≥ 10 % des résidus totaux dans un échantillon recueilli de l'espèce animale cible dans l'étude du métabolisme,
- «résidu marqueur»: un résidu dont la concentration est dans un rapport connu avec la concentration des résidus totaux dans une denrée d'origine animale,
- «cultures de ferments lactiques»: des cultures de micro-organismes employées dans la fabrication de divers produits laitiers, dont le beurre, le fromage, le yoghourt et le lait fermenté.

Article 3

Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 29 mai 2018.

Par la Commission
Le président
Jean-Claude JUNCKER

ANNEXE I

Principes méthodologiques applicables à l'évaluation scientifique du risque visés à l'article 6 du règlement (CE) n° 470/2009

I. PRINCIPES GÉNÉRAUX

- I.1. Les essais d'innocuité et de résidus pour l'établissement des limites maximales de résidus («LMR») sont à effectuer en conformité avec les dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire («BPL») énoncées dans la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾.

Si des données sont disponibles sans avoir été générées dans les conditions des BPL, l'impact potentiel doit en être examiné.

- I.2. L'utilisation d'animaux de laboratoire dans les essais d'innocuité et de résidus doit être conforme à la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾.

- I.3. La documentation présentée en rapport avec les essais d'innocuité et de résidus doit nommer le laboratoire où les travaux ont été accomplis et elle doit être signée et datée. Les synthèses d'études qui ne sont pas accompagnées des données brutes ne doivent pas être acceptées comme documentation valide.

La conception, les méthodes et le déroulement des études, le nom et les qualifications de l'investigateur, le lieu et la période de temps dans lesquels l'étude a été menée doivent être clairement établis dans les rapports d'essai. Les techniques expérimentales doivent être décrites avec suffisamment de détails pour permettre de les reproduire, et l'investigateur doit établir leur validité. Toutes les abréviations et tous les codes, indépendamment du fait qu'ils soient ou non internationalement acceptés, doivent être accompagnés d'une légende.

- I.4. Le cas échéant, tous les résultats observés des études soumises doivent être évalués par une méthode statistique appropriée et discutés en conjonction avec les autres études disponibles. Les résultats de toutes les études doivent être présentés sous une forme qui facilite leur examen.

- I.5. Les rapports d'essai doivent inclure les informations suivantes (le cas échéant):

- a) identification chimique de la substance pharmacologiquement active soumise à l'essai, y compris le ratio d'isomères et les énantiomères, si approprié;
- b) pureté de la substance d'essai;
- c) formulation du médicament administré et méthode de préparation des doses;
- d) stabilité, y compris la stabilité dans le véhicule et les aliments pour animaux lorsque la substance d'essai est ainsi administrée;
- e) mode d'administration des doses (dose [exprimée en mg/kg de poids vif], fréquence de l'administration et durée du traitement);
- f) pour l'administration de la substance d'essai autrement que dans l'alimentation ou l'eau de boisson: les caractéristiques du véhicule, y compris ses caractéristiques toxicologiques;
- g) espèce, souche/race et provenance des animaux utilisés dans les essais, utilisation d'animaux exempts de pathogènes spécifiques, sexe des animaux traités, âge des animaux au début de l'essai, nombre d'animaux traités;
- h) dose et voie et fréquence d'administration (avec dosage en mg/kg de poids vif par jour), période d'essai, paramètres suivis, fréquence d'observation; conditions d'élevage des animaux, y compris les conditions environnementales, la consommation d'eau et d'aliments (en particulier pour les médicaments administrés dans l'eau de boisson et/ou les aliments);
- i) échéance des prélèvements;
- j) description des signes de toxicité avec l'inclusion du moment de l'apparition, du degré et de la durée (pour les essais d'innocuité), le cas échéant;

⁽¹⁾ Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (JO L 276 du 20.10.2010, p. 33).

- k) résultats des observations cliniques, de la nécropsie macroscopique, de l'histopathologie et de tous les autres paramètres étudiés (pour les essais d'innocuité), le cas échéant;
 - l) le cas échéant, une estimation d'un niveau sans effet (nocif) observé («NO(A)EL») ou du niveau d'effet (nocif) le plus faible observé («LO(A)EL») ou de la limite inférieure de la dose de référence [benchmark dose] («BMDL») (pour les essais d'innocuité);
 - m) poids des animaux traités;
 - n) production de lait et d'œufs (le cas échéant);
 - o) activité spécifique et radiopureté des substances marquées (pour les essais de résidus);
 - p) prélèvement d'échantillon, taille d'échantillon et conservation d'échantillon;
 - q) méthodes analytiques: description complète de la procédure, comprenant la préparation des échantillons analytiques, l'instrumentation et les données obtenues à partir de standards, de tissus témoins, de tissus supplémentés et de tissus contenant des résidus issus d'essais *in vivo*; des données de validation de la méthode analytique doivent être fournies, dont la limite de détection, la limite de quantification, la linéarité dans et autour de la gamme de concentrations pertinentes, la stabilité, l'exactitude, la précision et la sensibilité aux interférences;
 - r) données brutes de tous les résultats d'essai, y compris ceux de la méthode analytique utilisée pour déterminer les résidus dans les tissus ou produits comestibles, méthodes de calcul.
- I.6. Les substances biologiques autres que celles identifiées à l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾ doivent:
- a) faire d'objet d'une LMR complète lorsque la substance biologique est assimilable à une substance chimique dans la mesure où elle pourrait être produite par synthèse chimique et présente donc des préoccupations similaires à celles de substances chimiques et est susceptible de générer des résidus de la même manière que les substances chimiques (par exemple, cytokines, hormones);
 - b) être évaluées au cas par cas lorsque la substance biologique n'est pas assimilable à une substance chimique dans la mesure où elle est plus complexe que les substances pharmacologiquement actives synthétisées chimiquement et peut ainsi contenir plusieurs types de substances chimiques dont les résidus peuvent généralement être des cellules, des acides aminés, des lipides, des hydrates de carbone, des acides nucléiques et leurs produits de dégradation.
- I.7. Pour les substances biologiques non assimilables à une substance chimique, un rapport décrivant la base scientifique de la demande concernant la question de savoir si une évaluation complète d'une LMR est nécessaire ou non est requis, avec les informations suivantes:
- a) la nature de la substance biologique (par exemple, cellule, tissu, organisme vivant ou tué) et une comparaison avec des substances biologiques similaires auxquelles il est connu que le consommateur est régulièrement exposé;
 - b) une description du mécanisme d'action de l'effet thérapeutique de la substance et, si disponible, des informations sur son activité;
 - c) le devenir de la substance dans les animaux traités (c'est-à-dire si elle est biodisponible, si des résidus sont attendus dans les denrées d'origine animale);
 - d) toute activité que la substance peut avoir dans l'intestin humain (si les résidus sont inactifs ou s'ils produisent des effets locaux);
 - e) la disponibilité systémique des résidus à la suite de l'ingestion de résidus par le consommateur, ainsi qu'une estimation la plus pessimiste de l'exposition du consommateur.

Les informations indiquées ci-dessus doivent être évaluées conformément aux lignes directrices publiées par l'Agence européenne des médicaments (l'«Agence») afin de déterminer si une évaluation d'une LMR est nécessaire. Les substances biologiques pour lesquelles il est conclu qu'une évaluation d'une LMR n'est pas nécessaire doivent figurer sur la liste de ces substances publiée par l'Agence.

(1) Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (JO L 152 du 16.6.2009, p. 11).

- I.8. Certains aspects des données à soumettre à l'appui d'une demande de LMR pour une substance destinée à être utilisée pour des espèces mineures ou pour des usages mineurs peuvent être réduits par rapport aux exigences applicables à une substance qui ne relève pas de cette catégorie. L'évaluation doit être faite sur la base des exigences énoncées dans la ligne directrice de l'Agence intitulée «*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*»⁽¹⁾.
- I.9. Les principes généraux de l'établissement de LMR pour des substances biocides utilisées en élevage énoncés à l'article 10 du règlement (CE) n° 470/2009 sont les mêmes que pour les substances des médicaments vétérinaires.
- II. DOSSIER SUR L'INNOCUITÉ
- II.1. Un dossier complet de données sur l'innocuité tel que décrit dans la présente section est requis pour l'évaluation des LMR de substances qui n'ont pas été précédemment utilisées chez des espèces productrices d'aliments.
- II.2. Lorsque des données scientifiques publiées pertinentes et de haute qualité, dans lesquelles tous les détails de l'étude sont décrits, sont disponibles, il peut être possible de s'appuyer sur celles-ci en lieu et place d'un rapport d'étude complet commandé par le demandeur.
- II.3. Si des données ne sont pas fournies pour définir les éléments standard, une justification approfondie est requise.
- II.4. **Résumé détaillé et critique**
- II.4.1. Un résumé détaillé et critique du dossier sur l'innocuité est requis.
- II.4.2. Le résumé détaillé et critique doit:
- inclure une position claire sur l'adéquation des données présentées, sur la base des connaissances scientifiques actuelles;
 - avoir une introduction décrivant le mode réel ou proposé d'utilisation de la substance examinée en élevage et un résumé de toute autre expérience de son utilisation;
 - considérer la mesure dans laquelle la substance concernée présente des similitudes avec d'autres substances connues, qui peuvent être pertinentes pour l'évaluation;
 - couvrir toutes les exigences standard en matière de données, telles qu'elles figurent dans le règlement d'exécution (UE) 2017/12 de la Commission⁽²⁾, fournir une évaluation critique des études expérimentales disponibles et une interprétation des résultats;
 - fournir une justification scientifique pour l'omission d'études qui sont décrites dans la présente section;
 - examiner les besoins en matière d'études supplémentaires;
 - fournir une description et une explication des principales conclusions de chaque étude. Les aspects suivants doivent être examinés: les espèces animales utilisées, le nombre d'animaux utilisés, la ou les voies d'administration, le ou les doses, la durée du traitement, l'exposition obtenue, la relation dose-réponse, la nature des effets nocifs (leur moment d'apparition et leur durée, leur dépendance à la dose et leur réversibilité, ainsi que toutes différences liées aux espèces ou au sexe), les relations structure-activité pertinentes connues et la pertinence des conclusions pour le consommateur;
 - donner une justification pour les NO(A)EL ou LO(A)EL ou BMDL proposées pour chaque étude;
 - résumer et discuter la littérature scientifique pertinente, y compris les rapports d'évaluations entreprises par d'autres organismes scientifiques [tels que l'Autorité européenne de sécurité des aliments («EFSA»), l'Agence européenne des produits chimiques («ECHA») et le Comité mixte de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture («FAO»)/Organisation mondiale de la santé («OMS») d'experts des additifs alimentaires («JECFA»)]. Si des références détaillées à la littérature scientifique publiée sont utilisées, il convient de satisfaire, autant que possible, à l'ensemble des exigences énoncées sous le point I.5;

⁽¹⁾ Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

⁽²⁾ Règlement d'exécution (UE) 2017/12 de la Commission du 6 janvier 2017 en ce qui concerne la forme et le contenu des demandes de fixation des limites maximales de résidus conformément au règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil (JO L 4 du 7.1.2017, p. 1).

- j) inclure des informations sur la qualité des lots de substances d'essai utilisés dans les études d'innocuité. Toute association entre les conclusions et la qualité des substances d'essai et/ou des médicaments doit être indiquée. Si nécessaire, une évaluation critique des impuretés présentes dans la substance active sera présentée et des informations sur leurs effets biologiques potentiels seront données. Les implications de toutes différences dans la chiralité, la forme chimique et le profil d'impureté entre la substance utilisée dans les études d'innocuité et la forme destinée à être mise sur le marché seront discutées;
 - k) apprécier la situation au regard des BPL des études soumises;
 - l) examiner les déficiences possibles dans la conception et la réalisation des études et leur documentation, en se référant aux lignes directrices publiées par l'Agence ou d'autres organismes. Tout écart par rapport aux lignes directrices applicables sera mis en évidence et l'impact de l'écart sera examiné et justifié scientifiquement;
 - m) commenter l'utilisation d'animaux de laboratoire dans les études et la question de savoir si les études ont été menées conformément à la directive 2010/63/UE;
 - n) fournir une justification de la sélection de NO(A)EL(s) ou BMDL(s) critiques et de la détermination de la dose journalière acceptable («DJA»), en justifiant la sélection des facteurs d'incertitude. Si aucune DJA n'est proposée, ou si une autre valeur de référence toxicologique est sélectionnée, cela doit être dûment justifié.
- II.4.3. Les annexes du résumé détaillé et critique doivent comprendre:
- a) une liste des références - une liste de toutes les références doit être fournie conformément aux normes internationalement acceptées. Les références elles-mêmes doivent être incluses dans le dossier;
 - b) des rapports d'études sous forme de tableaux - des résumés sous forme de tableaux des rapports d'études. De plus, un jeu complet des rapports d'études doit être inclus dans le dossier.
- II.5. **Identification précise de la substance faisant l'objet de la demande**
- II.5.1. Les données doivent démontrer que la substance a été précisément identifiée et caractérisée afin d'assurer que la substance utilisée dans les études d'innocuité est le reflet de la substance destinée à être utilisée sur le terrain.
- II.5.2. Les lots utilisés dans les études d'innocuité doivent être identifiés et des spécifications adéquates doivent être fournies, notamment la pureté (concentrations d'impuretés), les proportions d'isomères et les énantiomères, la solubilité et tout autre facteur qui peut influencer l'activité de la substance.
- II.5.3. Des informations sur les propriétés chimiques et physicochimiques de la substance peuvent permettre d'identifier et/ou de prendre en compte des préoccupations sur la base de propriétés connues de substances possédant des propriétés chimiques et physicochimiques similaires.
- II.6. **Pharmacologie**
- II.6.1. *Pharmacodynamique*
- II.6.1.1. Les données des études pharmacodynamiques visent à permettre l'identification et la caractérisation du mode/des mécanismes d'action qui sous-tendent les effets thérapeutiques recherchés, ainsi que de ceux sous-tendant les effets nocifs/les effets secondaires. Ces études doivent être conçues au cas par cas en tenant compte des informations disponibles en ce qui concerne les propriétés pharmacologiques probables de la substance.
- II.6.1.2. Il convient d'accorder une attention particulière aux effets pharmacodynamiques de la substance qui peuvent intervenir à des doses inférieures à celles requises pour produire des effets toxicologiques, en tenant compte du besoin de définir une DJA pharmacologique.
- II.6.1.3. Des études pertinentes pour l'établissement d'une DJA pharmacologique doivent identifier ou caractériser le mode d'action, la relation dose-réponse et identifier une NOEL ou une BMDL, si possible, et être utilisées comme point de départ à partir duquel une DJA pharmacologique est déterminée. Lorsque des données appropriées sont disponibles dans des études chez l'homme (par exemple, pour des substances possédant un historique d'utilisation en médecine humaine), celles-ci seront généralement plus pertinentes pour identifier une NOEL ou une BMDL pharmacologique. Les lignes directrices publiées par l'Agence concernant l'établissement d'une DJA pharmacologique ⁽¹⁾ doivent être suivies.

(1) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Les données sur les effets pharmacologiques d'une substance doivent:
- permettre d'identifier/de caractériser le mode/le mécanisme d'action de la substance;
 - permettre la caractérisation de la relation dose-réponse pour les effets pharmacologiques pertinents;
 - fournir un aperçu des effets toxiques potentiels de la substance sur la base de la connaissance d'effets connus d'autres substances ayant des propriétés pharmacodynamiques similaires;
 - aider à comprendre les mécanismes à la base des effets nocifs observés dans les études de toxicologie;
 - fournir, dans certains cas, des informations sur la pertinence d'effets observés chez les animaux de laboratoire pour l'homme.
- II.6.1.5. Si des données pharmacodynamiques ne sont pas fournies, leur absence doit être scientifiquement justifiée et l'impact de leur absence doit être discuté.
- II.6.1.6. Si une DJA pharmacologique n'est pas établie, son absence doit être scientifiquement justifiée.
- II.6.2. *Pharmacocinétique*
- II.6.2.1. Les études pharmacocinétiques doivent fournir des informations sur l'absorption de la substance, sa distribution et sa persistance dans les tissus, son métabolisme et son excrétion. La voie orale doit être la principale voie d'administration dans les études pharmacocinétiques car c'est la voie par laquelle le consommateur est exposé.
- II.6.2.2. Les métabolites produits dans les espèces animales de laboratoire doivent être comparés avec ceux observés dans les espèces animales cibles, conformément aux recommandations de la ligne directrice de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires («VICH») – VICH GL47: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies.* (1)
- II.6.2.3. Les données pharmacocinétiques obtenues à partir d'études sur des animaux de laboratoire doivent être utilisées pour modéliser le devenir de la substance ingérée par l'homme.
- II.6.2.4. Les données pharmacocinétiques relatives aux animaux de laboratoire seront aussi utilisées pour déterminer si les métabolites que le consommateur ingèrera via des denrées alimentaires d'origine animale sont également produits chez les animaux de laboratoire utilisés pour l'essai d'innocuité. Ceci est nécessaire afin de déterminer la pertinence des effets toxicologiques et des NO(A)EL ou BMDL obtenues dans les études de toxicologie. Si les animaux de laboratoire produisent les mêmes métabolites que ceux produits par les animaux producteurs d'aliments, les animaux de laboratoire doivent être considérés comme ayant été auto-exposés aux métabolites que l'homme consommerait. Ceci est généralement considéré comme preuve que l'innocuité des métabolites a été adéquatement évaluée dans les études de toxicologie. Si les métabolites produits par les espèces animales cibles ne sont pas produits dans les études sur les animaux de laboratoire, il peut être nécessaire de mener des études d'innocuité en utilisant le ou les métabolites principaux produits chez l'animal cible.
- II.6.2.5. Les données pharmacocinétiques peuvent également aider à expliquer des résultats inhabituels obtenus dans des études de toxicologie, tels qu'une absence apparente de relation dose-réponse lorsque le médicament est peu absorbé.
- II.6.3. *Toxicologie*
- II.6.3.1. Principes généraux
- II.6.3.1.1. Les études sur les animaux doivent être effectuées en utilisant la voie orale étant donné que c'est la voie d'exposition pour le consommateur.
- II.6.3.1.2. Les études sur les animaux doivent être menées sur des souches connues d'animaux de laboratoire pour lesquelles des données historiques sont disponibles. Chaque substance doit être testée sur l'espèce et la souche d'animaux qui représentent le meilleur modèle pour ses effets chez l'homme.

(1) VICH GL47 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.1.3. La substance d'essai doit être la substance active. Cependant, si des résidus dans des aliments issus d'animaux traités comprennent des quantités significatives d'un métabolite qui n'est pas produit dans les espèces animales de laboratoire, la toxicité du métabolite peut devoir être évaluée séparément.
- II.6.3.1.4. Les recommandations contenues dans la VICH GL33: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ⁽¹⁾ doivent être suivies.
- II.6.3.2. Toxicité à dose unique, le cas échéant
- II.6.3.2.1. Des études de toxicité aiguë peuvent avoir été effectuées pour des raisons autres que l'évaluation de la sécurité du consommateur (par exemple, pour l'évaluation de la sécurité d'un produit pour l'utilisateur) ou peuvent avoir été rapportées dans la littérature scientifique publiée. Des rapports sur de telles études sont à soumettre dans le cadre du dossier sur l'innocuité.
- II.6.3.2.2. Si disponibles, des données sur la toxicité aiguë qui peuvent contribuer au tableau général du profil toxicologique de la substance et peuvent mettre en évidence des effets à rechercher dans des études à plus long terme seront fournies.
- II.6.3.3. Toxicité par administration répétée
- II.6.3.3.1. *Essais de toxicité orale par administration répétée (90 jours)*
- II.6.3.3.1.1. Des données d'études de toxicité orale par administration répétée (90 jours) seront fournies pour une espèce de rongeurs et une espèce de non-rongeurs, en indiquant les raisons du choix de l'espèce, en tenant compte de toute connaissance disponible du métabolisme de la substance chez les animaux et chez l'homme.
- II.6.3.3.1.2. Les données d'études de toxicité orale par administration répétée doivent:
- permettre l'évaluation des changements fonctionnels et morphologiques dus à l'administration répétée de la ou des substances d'essai et de la manière dont ces changements sont liés à la dose;
 - permettre l'établissement d'une NO(A)EL, d'une LO(A)EL ou d'une BMDL;
 - éclairer le choix des niveaux de dose pour les études chroniques ainsi que le choix de l'espèce la plus appropriée pour les études chroniques.
- II.6.3.3.1.3. Des recommandations sur la conception des études par administration répétée (90 jours) sont fournies dans la VICH GL31: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ⁽²⁾ et doivent être suivies. Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.3.3.1.4. L'absence d'études de toxicité orale par administration répétée (90 jours) chez les rongeurs et/ou les non-rongeurs doit également être scientifiquement justifiée et l'impact de leur absence doit être discuté.
- II.6.3.3.2. *Essai de toxicité par administration répétée (chronique)*
- II.6.3.3.2.1. L'essai de toxicité chronique doit être effectué chez une espèce au moins. Il doit s'agir de l'espèce la plus appropriée, choisie sur la base de l'ensemble des données scientifiques disponibles, y compris les résultats des études sur 90 jours, l'espèce par défaut étant le rat.
- II.6.3.3.2.2. Les données d'études de toxicité orale chronique doivent permettre:
- l'évaluation des changements fonctionnels et morphologiques dus à l'administration répétée de la ou des substances d'essai et de la manière dont ces changements sont liés à la dose;
 - l'établissement d'une NO(A)EL, d'une LO(A)EL ou d'une BMDL.

⁽¹⁾ VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL31 Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.3.2.3. Des recommandations sur la conception des études par administration répétée (chronique) sont fournies dans la VICH GL37: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ⁽¹⁾ et doivent être suivies. Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.3.3.2.4. Si une étude de toxicité orale par administration répétée (chronique) n'est pas fournie, son absence doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- II.6.3.4. Tolérance chez l'espèce cible, le cas échéant
- II.6.3.4.1. Des données sur la tolérance chez l'espèce cible ne sont pas requises pour l'évaluation de la sécurité du consommateur. Cependant, lorsque des données pertinentes ont été générées ou sont rapportées dans la littérature scientifique publiée, elles doivent être soumises dans le cadre du dossier sur l'innocuité.
- II.6.3.4.2. Si disponibles, des données sur la tolérance chez l'espèce cible peuvent contribuer au tableau général du profil toxicologique de la substance et peuvent mettre en évidence des effets à rechercher dans les études de toxicité.
- II.6.3.5. Toxicité pour la reproduction, y compris toxicité pour le développement
- II.6.3.5.1. *Étude des effets sur la reproduction*
- II.6.3.5.1.1. L'essai général de toxicité pour la reproduction doit être mené sur une espèce au moins, l'espèce par défaut étant le rat. La voie d'administration orale doit être utilisée.
- II.6.3.5.1.2. Les essais concernant les effets sur la reproduction doivent viser à identifier et à caractériser les effets nocifs de la substance d'essai sur la capacité reproductrice d'adultes exposés ainsi que sur le développement normal de leur progéniture.
- II.6.3.5.1.3. Les essais doivent identifier les effets potentiels sur la capacité reproductrice mâle et femelle, notamment la fonction gonadique, le cycle œstral, le comportement à l'égard de l'accouplement, la conception, la mise-bas, la lactation, le sevrage ainsi que la croissance et le développement de la descendance. Ces études peuvent également fournir des informations concernant les effets nocifs sur le développement tels que la tératogénèse.
- II.6.3.5.1.4. Si des éléments probants suggèrent l'occurrence d'effets sur le développement du système nerveux central, des investigations spécifiques de tels effets peuvent être requises, par exemple par l'évaluation des résultats d'autres essais (voir section II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Les données doivent permettre l'établissement d'une NO(A)EL, d'une LO(A)EL ou d'une BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Des recommandations sur la conception des études de toxicité pour la reproduction sont fournies dans la VICH GL22: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ⁽²⁾ et doivent être suivies. Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.3.5.1.7. Si une étude de toxicité pour la reproduction n'est pas fournie, son absence doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- II.6.3.5.2. *Étude de la toxicité pour le développement*
- II.6.3.5.2.1. Le but des études de toxicité pour le développement est de détecter tout effet nocif sur la femelle gravide et sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition à partir de l'implantation et tout au long de la période de gestation. Ces effets peuvent inclure une toxicité accrue chez les femelles gravides, la mort embryo-fœtale, une croissance fœtale altérée, ainsi que des anomalies et des anomalies structurales chez le fœtus.
- II.6.3.5.2.2. Si l'étude chez le rat est clairement positive pour la tératogénicité, il est inutile de procéder à une étude sur une seconde espèce, sauf si une analyse de l'ensemble des études de base indique que la DJA serait fondée sur l'étude de tératogénicité chez le rat. L'essai sur une deuxième espèce (normalement le lapin) est de mise si aucune preuve de tératogénicité n'est observée chez le rat ou si les résultats sont équivoques.

⁽¹⁾ VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL22 Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.5.2.3. Des recommandations sur l'approche des études de la toxicité pour le développement sont fournies dans la VICH GL32: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ⁽¹⁾. Elles prévoient une approche à plusieurs niveaux, l'essai étant réalisé initialement sur une seule espèce (le rat). Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.3.5.2.4. Les études doivent être réalisées à la suite d'une administration par la voie orale.
- II.6.3.5.2.5. Les données doivent permettre l'établissement d'une NO(A)EL, d'une LO(A)EL ou d'une BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Si une étude de toxicité pour le développement n'est pas fournie, son absence doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- II.6.3.6. Génotoxicité
- II.6.3.6.1. Dans la plupart des cas, la substance d'essai doit être le composé parent uniquement. Dans certains cas, cependant, il peut être nécessaire de tester, en outre, un ou plusieurs des métabolites majeurs séparément. Tel serait le cas si un métabolite majeur produit chez l'espèce cible n'est pas produit chez l'espèce animale de laboratoire.
- II.6.3.6.2. La VICH GL23: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* ⁽²⁾ identifie une batterie d'essais standard recommandés pour étudier le potentiel génotoxique d'une substance. La batterie d'essais standard comprend des essais visant à détecter des effets mutagènes, clastogènes et aneugènes. Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.3.6.3. Les résultats des essais de génotoxicité doivent être utilisés pour évaluer si une substance est susceptible de causer des dommages génétiques qui peuvent être transmis d'une cellule parente à ses cellules filles, par des effets directs ou indirects sur l'acide désoxyribonucléique («ADN»).
- II.6.3.6.4. L'exposition à certaines substances génotoxiques est connue pour être associée à la cancérogénèse et, par conséquent, des résultats clairement positifs dans les essais de génotoxicité doivent être considérés comme indiquant que la substance pourrait être cancérogène. De plus, comme les mutations de cellules germinales sont connues pour être associées à une maladie, des résultats clairement positifs dans les essais de génotoxicité doivent être considérés comme indiquant que la substance pourrait induire une maladie héréditaire (toxicité pour la reproduction).
- II.6.3.6.5. L'utilisation délibérée de substances génotoxiques qui interagissent directement avec l'ADN n'est pas acceptable dans les médicaments destinés à des animaux producteurs d'aliments.
- II.6.3.6.6. Les résultats des essais de génotoxicité doivent contribuer à l'évaluation du besoin de données sur la cancérogénicité. D'autres facteurs à prendre en compte pour déterminer le besoin de données sur la cancérogénicité sont l'existence d'alertes structurelles pertinentes et l'occurrence de résultats préneoplasiques dans les essais de toxicité par administration répétée.
- II.6.3.6.7. Une substance qui induit directement des résultats clairement positifs dans des essais de génotoxicité n'est acceptable pour une utilisation chez des animaux producteurs d'aliments que s'il est démontré que les résultats relatifs à la génotoxicité ne sont pas pertinents pour le consommateur. Les résultats d'études de cancérogénicité démontrant l'absence de néoplasie peuvent faire partie d'une telle démonstration. Des données mécanistiques sont également nécessaires pour démontrer que le mécanisme à la base de la génotoxicité observée n'est pas pertinent pour le consommateur.
- II.6.3.6.8. En l'absence de données susceptibles de démontrer que la génotoxicité observée n'est pas pertinente pour le consommateur, des résultats clairement positifs doivent conduire à la conclusion qu'une DJA ne peut être établie et que la substance n'est pas appropriée pour une utilisation chez des animaux producteurs d'aliments.
- II.6.3.6.9. Des résultats clairement négatifs d'une batterie d'essais de génotoxicité standard doivent conduire à la conclusion que la substance n'est pas génotoxique.
- II.6.3.6.10. Si des résultats équivoques sont observés dans des essais de génotoxicité, la nécessité de nouveaux essais doit être envisagée à la lumière de la pertinence des données disponibles.

⁽¹⁾ VICH GL32 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL23 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.6.11. En général, la génotoxicité des métabolites majeurs est considérée comme suffisamment prise en compte par les études effectuées avec la substance parentale. Toutefois, si un métabolite majeur est produit chez l'espèce cible mais pas chez l'espèce animale de laboratoire, il peut ne pas être possible de se prononcer sur la génotoxicité des résidus sans données supplémentaires générées en utilisant le métabolite concerné.
- II.6.3.6.12. En principe, l'identification des métabolites mineurs n'est pas requise.
- II.6.3.6.13. Les métabolites mineurs sont ceux présents à des niveaux inférieurs à 100 µg/kg ou qui constituent moins de 10 % des résidus totaux, comme décrit dans la VICH GL46: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Si la structure d'un métabolite mineur est connue ou peut être déduite à partir d'hypothèses et si le métabolite interagit ou est suspecté d'interagir directement avec l'ADN, alors le risque potentiel pour le consommateur doit être étudié. Des éléments de preuve doivent être fournis pour confirmer que son niveau est suffisamment faible pour être considéré comme virtuellement sûr – c'est-à-dire que le niveau doit être suffisamment faible pour assurer que le risque accru de cancer qui résulterait de l'exposition du consommateur à la substance serait inférieur à 1/10⁶. Ces éléments doivent être obtenus soit en utilisant des données de structures chimiques spécifiques, soit, en l'absence de telles données, en utilisant le concept de seuil de préoccupation toxicologique («TTC»), qui propose une approche pour quantifier le risque associé à une exposition donnée à une substance. Les lignes directrices publiées par l'EFSA et l'OMS sur l'approche TTC doivent être suivies ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. De façon similaire, métabolite mineur présent dans une denrée d'origine animale puisse être de nouveau métabolisé dans l'organisme du consommateur pour produire une substance réactive avec l'ADN, des éléments de preuve doivent être fournis pour démontrer que l'exposition du consommateur se situe à des niveaux suffisamment faibles pour être considérés comme virtuellement sûrs.
- II.6.3.6.16. Pour chacune de ces substances (métabolites mineurs potentiellement génotoxiques produits chez l'animal cible ou chez le consommateur), le niveau de résidus présents dans la denrée d'origine animale doit avoir pour conséquence une exposition du consommateur inférieure à la TTC à chaque échéance depuis le début du traitement. Comme la possibilité d'une exposition avant l'expiration du temps d'attente ne peut être exclue, et compte tenu de l'importance de l'effet non lié à un seuil, il n'est pas suffisant de démontrer la déplétion jusqu'à des niveaux conformes à la TTC au moment auquel les résidus tombent en dessous des LMR proposées.
- II.6.3.6.17. Si plusieurs métabolites mineurs sont réactifs avec l'ADN, en l'absence d'éléments de preuve du contraire, il faut supposer que toutes les substances réactives avec l'ADN agissent selon le même mode d'action. Par conséquent le niveau total des substances réactives avec l'ADN (addition des doses) doit être comparé à la TTC.
- II.6.3.6.18. Les substances et métabolites qui peuvent induire le cancer par des mécanismes autres que l'interaction directe avec l'ADN peuvent être supposés avoir des mécanismes d'action liés à un seuil. Si de telles substances sont destinées à être utilisées dans des médicaments vétérinaires administrés à des animaux producteurs d'aliments, des NO(A)EL ou des BMDL doivent être établies pour les effets pertinents dans des études correctement justifiées.
- II.6.3.7. Cancérogénicité
- II.6.3.7.1. Critères de sélection des substances pour l'essai de cancérogénicité
- II.6.3.7.1.1. La VICH GL28: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* ⁽³⁾ fournit des recommandations sur les éléments à prendre en considération pour déterminer la nécessité d'un essai de cancérogénicité et sur l'essai de cancérogénicité à effectuer, lesquelles doivent être suivies. Tout écart à cette ligne directrice doit être justifié et l'impact discuté.

⁽¹⁾ VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

⁽³⁾ VICH GL28 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.7.1.2. Dans les cas où l'essai de cancérogénicité est jugé approprié, l'exigence standard doit être d'effectuer une étude de deux ans sur le rat et une étude de 18 mois sur la souris, bien que, moyennant une justification appropriée, les données d'une seule espèce de rongeurs puissent être acceptées.
- II.6.3.7.1.3. Les cancérogènes génotoxiques ne sont pas acceptables pour une utilisation chez des animaux producteurs d'aliments.
- II.6.3.7.1.4. Une substance qui induit des résultats positifs dans des essais de cancérogénicité ne peut être acceptable pour une utilisation chez des animaux producteurs d'aliments que s'il est démontré que les données de cancérogénicité ne sont pas pertinentes pour le consommateur (par exemple, si le type de tumeur observé est connu pour ne pas être pertinent pour l'homme) ou que la cancérogénicité est le résultat d'un mécanisme d'action lié à un seuil. Dans ce dernier cas, une NO(A)EL ou une BMDL pour la cancérogénicité doit être établie.
- II.6.3.7.1.5. Si un essai de cancérogénicité n'est pas effectué, l'absence de telles données doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- II.6.4. *Autres exigences*
- II.6.4.1. *Principes généraux*
- II.6.4.1.1. La nécessité de données sur l'innocuité traitant d'autres effets potentiels doit être déterminée au cas par cas. La VICH GL33 traite de la nécessité d'essais supplémentaires.
- II.6.4.1.2. Les facteurs à prendre en compte pour déterminer la nécessité de telles données comprennent:
- la structure chimique de la substance et sa similitude avec des substances ayant des effets toxicologiques connus;
 - la classe de la substance et les propriétés toxicologiques connues des autres substances de cette classe;
 - le mode d'action de la substance;
 - tout effet observé dans les études de toxicité standard qui justifie des investigations supplémentaires (par exemple, immunotoxicité, neurotoxicité ou dysfonctionnement endocrinien);
 - l'existence d'une littérature publiée mettant en évidence des observations pertinentes, y compris une littérature relative à des effets observés chez l'homme exposé à la substance.
- II.6.4.2. *Études spéciales (par exemple, immunotoxicité, neurotoxicité)*
- II.6.4.2.1. *Immunotoxicité*
- II.6.4.2.1.1. Si des effets pertinents sont observés dans des études à doses répétées ou autres études de toxicité (par exemple, changements dans les masses et/ou l'histologie des organes lymphoïdes et changements dans la cellularité des tissus lymphoïdes, de la moelle osseuse ou des leucocytes périphériques), des essais fonctionnels supplémentaires peuvent être requis. L'investigateur doit justifier la nature de tout essai supplémentaire, en tenant compte des observations notées dans d'autres études de toxicité.
- II.6.4.2.1.2. Pour certaines classes de substances (notamment les antibiotiques bêta-lactames) qui sont connues pour produire des réactions d'hypersensibilité (allergiques) chez des individus sensibles, des données seront fournies concernant les niveaux d'exposition qui ont été associés à des réactions d'hypersensibilité.
- II.6.4.2.1.3. Des données doivent être fournies sur toutes les études immunologiques effectuées avec la substance dans le cadre de tout autre aspect de l'évaluation (par exemple, tests de sensibilisation effectués pour la sécurité de l'utilisateur ou études d'efficacité effectuées sur des substances immunomodulatrices). D'éventuels rapports sur des effets nocifs chez l'homme doivent également être fournis.
- II.6.4.2.1.4. Les données de telles études doivent être prises en compte pour déterminer la DJA toxicologique ou une autre limite.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicité, neurotoxicité pour le développement et neurotoxicité différée*
- II.6.4.2.2.1. Un essai de neurotoxicité est requis lorsque des études à doses répétées indiquent qu'il pourrait y avoir une préoccupation pertinente.

- II.6.4.2.2.2. Les substances dont il a été démontré dans d'autres essais toxicologiques qu'elles induisaient des changements histologiques, biophysiques ou biochimiques dans le système nerveux, ou qu'elles induisaient des changements neuro-comportementaux, doivent également être soumises à des essais pour la neurotoxicité. Des propriétés physicochimiques, des informations sur la relation structure-activité et des effets nocifs enregistrés chez l'homme peuvent donner une indication supplémentaire de la nécessité d'essais de neurotoxicité.
- II.6.4.2.2.3. L'essai de neurotoxicité doit être effectué à la suite de l'administration par la voie orale et doit suivre les recommandations données dans les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques («OCDE») pour les essais de produits chimiques – Ligne directrice d'essai 424 ⁽¹⁾ sur la méthodologie à utiliser dans les études de neurotoxicité sur des rongeurs. Cette étude peut être réalisée en tant qu'étude indépendante ou être intégrée dans d'autres études de toxicité à administration répétée.
- II.6.4.2.2.4. Bien que la ligne directrice d'essai 424 de l'OCDE ne traite pas spécifiquement des effets sur l'activité de l'acétylcholinestérase, cet effet doit être inclus dans toutes les études de toxicité à administration répétée pour des substances spécifiques connues pour avoir ou suspectées d'avoir une telle activité (par exemple, organophosphates ou carbamates). L'essai sur l'inhibition de la cholinestérase doit au moins inclure des mesures dans le cerveau et les érythrocytes.
- II.6.4.2.2.5. S'il est avéré qu'une substance cause une neuropathologie ou une neurotoxicité chez les adultes, ou cause d'autres types de toxicité indicateurs d'une implication du système nerveux à un stade du développement, l'essai de neurotoxicité pour le développement peut être considéré comme nécessaire. Dans un tel cas, la ligne directrice d'essai 426 de l'OCDE ⁽²⁾, qui donne des recommandations sur la méthodologie à utiliser dans les études de neurotoxicité pour le développement, doit être suivie. L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (ligne directrice d'essai 443 de l'OCDE ⁽³⁾) donne également des recommandations concernant l'essai de neurotoxicité pour le développement.
- II.6.4.2.2.6. Les organophosphates doivent être soumis à un essai de neurotoxicité différée sur la poule, qui comprend la mesure de l'estérase caractéristique des neuropathies («NTE») dans le tissu cérébral. Tant l'exposition unique (ligne directrice d'essai 418 de l'OCDE ⁽⁴⁾) que l'exposition répétée (ligne directrice d'essai 419 de l'OCDE ⁽⁵⁾) doivent être considérées. Si les études à administration unique effectuées conformément à la ligne directrice d'essai 418 de l'OCDE peuvent seulement permettre l'identification d'un effet de neurotoxicité différée, les études à administration répétée (ligne directrice 419 de l'OCDE) peuvent permettre l'identification d'une NO(A)EL ou d'une BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Les études de neurotoxicité doivent permettre l'établissement de NO(A)EL, de LO(A)EL ou de BMDL qui doivent être prises en compte pour déterminer la DJA ou autre limite.
- II.6.4.3. Propriétés microbiologiques des résidus
- II.6.4.3.1. *Effets éventuels sur la flore intestinale humaine*
- II.6.4.3.1.1. Pour les substances ayant une activité antimicrobienne, des effets antimicrobiens sur la flore intestinale humaine peuvent se produire à des doses inférieures à celles qui se sont avérées induire une toxicité dans les essais de toxicité. Pour ces substances, une DJA microbiologique doit être établie conformément à la VICH GL36: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Les données doivent être utilisées pour définir une DJA microbiologique.
- II.6.4.3.1.3. Les risques qui résultent des résidus doivent être clairement distingués du risque potentiel pour la santé publique associé à l'ingestion de denrées d'origine animale qui contiennent des bactéries résistantes sélectionnées sous la pression d'une thérapie antimicrobienne.

⁽¹⁾ Essai n° 424 de l'OCDE: Étude de neurotoxicité (http://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-424-etude-de-neurotoxicite_9789264071032-fr).

⁽²⁾ Essai n° 426 de l'OCDE: Étude de neurotoxicité pour le développement (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-426-etude-de-neurotoxicite-pour-le-developpement_9789264067400-fr).

⁽³⁾ Essai n° 443 de l'OCDE: Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-443-etude-etendue-de-toxicite-pour-la-reproduction-sur-une-generation_9789264185647-fr).

⁽⁴⁾ Essai n° 418 de l'OCDE: Neurotoxicité différée de substances organophosphorées à la suite d'une exposition aiguë (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-418-neurotoxicite-differee-de-substances-organophosphorees-a-la-suite-d-une-exposition-aigue_9789264070912-fr).

⁽⁵⁾ Essai n° 419 de l'OCDE: Neurotoxicité différée de substances organophosphorées: Étude à dose répétée sur 28 jours (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-419-neurotoxicite-differee-de-substances-organophosphorees-etude-a-dose-repetee-sur-28-jours_9789264070936-fr).

⁽⁶⁾ VICH GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.4.3.1.4. Comme décrit dans la VICH GL36, les deux préoccupations suivantes doivent être traitées en relation avec la détermination d'une DJA microbiologique:
- a) perturbation de l'effet barrière - le premier sujet de préoccupation portera sur la question de savoir si l'ingestion de résidus de substances antimicrobiologiquement actives contenus dans des denrées d'origine animale présente un risque pour la santé humaine résultant de la perturbation de l'effet barrière de la flore intestinale normale;
 - b) augmentation de la population de bactéries résistantes - le deuxième sujet de préoccupation concerne la question de savoir si l'ingestion de résidus de substances antimicrobiologiquement actives présente un risque pour la santé humaine résultant d'une augmentation de la population de bactéries résistantes due soit à l'acquisition de résistance par des bactéries précédemment sensibles, soit à l'augmentation relative de la proportion d'organismes moins sensibles.
- II.6.4.3.1.5. Tout écart aux lignes directrices doit être justifié et l'impact discuté.
- II.6.4.3.1.6. Si aucun essai relatif aux effets sur la flore intestinale humaine n'est effectué, l'absence de telles données doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- II.6.4.4. Observations chez l'homme
- II.6.4.4.1. Toutes les données disponibles concernant les effets sur la santé observés chez l'homme à la suite de l'exposition à la substance doivent être fournies. Ces données peuvent se rapporter à l'exposition intentionnelle de l'homme (par exemple, lorsque la substance est utilisée en médecine humaine) ou à l'exposition non intentionnelle (par exemple, des rapports sur l'exposition au travail). Elles peuvent se focaliser sur des observations épidémiologiques, pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques.
- II.6.4.4.2. Les données relatives à l'exposition de l'homme peuvent fournir des informations supplémentaires précieuses sur le profil toxicologique général de la substance, ainsi que des informations sur la sensibilité comparative de l'homme et des animaux, même si elles ne peuvent pas être utilisées pour la détermination de la DJA. Dans certains cas, ces données peuvent être utiles pour étayer des arguments relatifs à la pertinence (ou à l'absence de pertinence) de certaines observations chez les animaux de laboratoire.
- II.6.5. *Constatations d'autres organes scientifiques de l'Union européenne ou internationaux*
- II.6.5.1. Si des évaluations pertinentes de l'innocuité de la substance ont été entreprises par d'autres organes scientifiques de l'Union européenne ou internationaux, notamment l'EFSA, l'ECHA, le JECFA et les réunions conjointes FAO-OMS sur les résidus de pesticides («JMPP»), cela doit être mis en évidence, de même que les conclusions issues de ces évaluations.
- II.6.6. *Détermination d'une dose journalière acceptable (DJA) ou autre limite*
- II.6.6.1. Détermination d'une DJA
- De manière générale, la DJA doit être déterminée à partir des données pharmacologiques, toxicologiques ou microbiologiques, et des données observées chez l'homme lorsqu'elles sont appropriées.
- II.6.6.1.1. *Détermination de la DJA toxicologique*
- II.6.6.1.1.1. La DJA toxicologique est calculée en divisant la NO(A)EL/BMDL toxicologique sélectionnée par un facteur d'incertitude, afin de tenir compte de possibles variations inter-espèces (c'est-à-dire des différences de sensibilité entre l'homme et les animaux de laboratoire) et intra-espèce (c'est-à-dire des différences de sensibilité au sein de la population humaine). Le facteur d'incertitude peut être ajusté pour prendre en considération d'autres incertitudes, si nécessaire (voir ci-dessous).
- II.6.6.1.1.2. La formule utilisée pour déterminer la DJA toxicologique est la suivante:
- $$\text{DJA (mg/kg pv/jour)} = \text{NOAEL ou BMDL (mg/kg pv/jour)} \text{ divisée par le facteur d'incertitude}$$
- II.6.6.1.1.3. Le choix de la NO(A)EL ou BMDL et du facteur d'incertitude doit être justifié.
- II.6.6.1.1.4. Sauf raison justifiée de procéder différemment, la DJA toxicologique doit être dérivée de la NO(A)EL ou BMDL la plus faible observée dans l'espèce la plus sensible lors des études de toxicologie. Dans certaines circonstances, il peut être justifié d'utiliser un point de départ différent (par exemple, s'il existe des données démontrant que l'effet observé à la LO(A)EL dans l'espèce la plus sensible n'est pas pertinent pour l'homme).

- II.6.6.1.1.5. Dans le cas où l'approche de la benchmark dose («BMD») est utilisée, la BMDL sera utilisée comme point de départ pour la détermination de la DJA. Dans la plupart des cas, le choix de l'effet critique ne devrait pas changer, que l'approche de la BMDL ou de la NO(A)EL soit utilisée, étant donné que les mêmes considérations biologiques s'appliquent.
- II.6.6.1.1.6. L'ampleur de la réponse pour laquelle la BMDL est dérivée c'est-à-dire la réaction de référence («BMR»), les informations des modèles dose-réponse recommandés, le rapport des résultats de l'analyse BMD, ainsi que les lignes directrices figurant dans l'avis scientifique de l'EFSA sur l'utilisation de l'approche de la benchmark dose dans l'évaluation du risque ⁽¹⁾ doivent être suivies.
- II.6.6.1.1.7. En ce qui concerne les facteurs d'incertitude, l'hypothèse par défaut est que l'homme peut être jusqu'à 10 fois plus sensibles que les espèces animales soumises aux essais et que la différence de sensibilité au sein de la population humaine varie sur une échelle de 1 à 10. C'est pourquoi, en supposant que des études appropriées sont disponibles, un facteur d'incertitude de 100 sera habituellement appliqué.
- II.6.6.1.1.8. Lorsque les résultats des études sur l'animal indiquent des effets tératogènes à des doses qui ne provoquent pas de toxicité pour la mère, un facteur d'incertitude global pouvant aller jusqu'à 1 000 sera appliqué à la NO(A)EL ou à la BMDL en ce qui concerne la tératogénicité. En ce qui concerne les agents cancérigènes à seuil non génotoxiques, un facteur d'incertitude pouvant aller jusqu'à 1 000 peut être utilisé en fonction du mécanisme impliqué.
- II.6.6.1.1.9. Il se peut que l'effet le plus sensible soit observé dans une espèce et/ou étude dans laquelle tous les groupes de doses produisent des effets significatifs par rapport au groupe témoin. Dans de tels cas, l'approche de la BMDL est recommandée pour établir le point de départ («POD») à partir duquel une DJA est définie. Autre situation, si l'effet observé avec la dose la plus faible est une réponse suffisamment mineure, il peut être possible d'établir une DJA sur la base de cette LO(A)EL. Dans ce cas, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2 à 5 sera utilisé pour tenir compte du fait que le point de référence LO(A)EL se situe à une distance inconnue au-dessus du «véritable» seuil.
- II.6.6.1.1.10. Le choix des facteurs d'incertitude pour la détermination de la DJA ne dépend pas du fait qu'une NO(A)EL ou une BMDL soit pris comme point de départ.
- II.6.6.1.1.11. Lorsque la DJA doit être définie sur la base de données humaines, il n'y a pas de facteur d'incertitude à appliquer pour l'extrapolation de l'animal à l'homme. Aussi, lorsque des données humaines de bonne qualité sont utilisées pour déterminer une DJA, il est approprié d'appliquer un facteur d'incertitude de seulement 10 pour tenir compte de la variation dans les réponses individuelles entre êtres humains.
- II.6.6.1.1.12. L'affinement de l'approche standard pour sélectionner les facteurs d'incertitude peut être acceptable lorsqu'une justification adéquate est fournie. Par exemple, l'utilisation de facteurs d'incertitude relatifs à la voie métabolique peut être appropriée pour affiner le facteur d'incertitude standard utilisé pour la variabilité entre les individus (intra-espèce).
- II.6.6.1.1.13. Un affinement supplémentaire des facteurs d'incertitude intra-espèce et inter-espèces de 10 peut être possible au cas par cas, lorsque des données toxicocinétiques et toxicodynamiques étayent de tels facteurs d'ajustement.
- II.6.6.1.1.14. Pour la multiplication des facteurs d'incertitude, le recours à des approches probabilistes peut être approprié.
- II.6.6.1.1.15. L'utilisation de ces approches et d'autres pour l'affinement des facteurs d'incertitude standard doit être entièrement justifiée.
- II.6.6.1.1.16. Compte tenu des considérations qui précèdent, le facteur d'incertitude utilisé doit généralement avoir une valeur entre 10 et 1 000. D'autres valeurs peuvent être considérées avec une justification appropriée.
- II.6.6.1.2. *Détermination de la DJA pharmacologique*
- II.6.6.1.2.1. Une DJA pharmacologique ne doit pas être définie pour toutes les substances pharmacologiquement actives car des effets pharmacologiques pertinents peuvent être inclus dans les études de toxicologie. Dans de tels cas, des DJA toxicologiques et pharmacologiques distinctes peuvent ne pas être nécessaires.

⁽¹⁾ Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/11150>).

- II.6.6.1.2.2. Les recommandations concernant la nécessité d'une DJA pharmacologique, telles que prévues dans la ligne directrice du comité des médicaments à usage vétérinaire («CVMP») sur l'approche pour établir une DJA pharmacologique ⁽¹⁾, doivent être suivies. Lorsque aucune DJA pharmacologique n'est déterminée, une justification de son absence doit être fournie.
- II.6.6.1.2.3. Lorsqu'une DJA pharmacologique est nécessaire, l'approche pour sa détermination sera analogue à celle décrite ci-dessus à la section II.6.6.1.1 relative à la détermination d'une DJA toxicologique. La seule différence est que le point de départ pour la définition d'une DJA pharmacologique doit être la NOEL ou la BMDL la plus faible observée dans l'espèce la plus sensible lors des études de pharmacologie.
- II.6.6.1.3. *Détermination d'une DJA microbiologique*
- II.6.6.1.3.1. Comme décrit dans la section II.6.4.3, des DJA microbiologiques sont définies pour les substances ayant une activité antimicrobienne. Les méthodologies pour établir une DJA microbiologique sont décrites dans la VICH GL 36 et doivent être suivies.
- II.6.6.1.4. *La DJA globale*
- Des DJA pharmacologique, toxicologique et microbiologique distinctes seront définies, le cas échéant et la DJA globale (c'est-à-dire la DJA utilisée dans l'évaluation du risque et dans l'établissement des LMR) sera généralement la plus faible de ces DJA pharmacologique, toxicologique et microbiologique.
- II.6.6.1.5. *Substances avec effets sans seuil*
- Pour les substances qui peuvent induire des effets sans seuil, telles que les agents cancérigènes génotoxiques, la définition d'une NO(A)EL ou d'une BMDL n'est pas possible en raison de l'incertitude liée à l'établissement d'un seuil pour ces effets. Pour ces substances, aucune DJA ne peut être établie.
- II.6.6.2. *Alternatives à la DJA*
- Pour certaines substances, il peut ne pas être possible ou pertinent d'établir une DJA. Dans de telles situations, des alternatives à la DJA peuvent être utilisées.
- II.6.6.2.1. *Substances pour lesquelles des niveaux d'apports alimentaires recommandés ont été établis*
- II.6.6.2.1.1. Pour la plupart des minéraux et des oligo-éléments, il existe dans les compartiments du corps humain un niveau de base naturel résultant de leur apport à partir des aliments et d'autres sources environnementales, et des processus d'accumulation ou homéostatiques spécifiques à l'élément. Il est important de faire la distinction entre les oligo-éléments essentiels pour lesquels il y a à la fois un besoin alimentaire journalier minimum et un niveau d'ingestion acceptable maximal et les éléments non essentiels qui sont considérés comme non souhaitables, voire toxiques pour les humains.
- II.6.6.2.1.2. L'approche de la DJA n'est pas appropriée pour l'évaluation des éléments essentiels car des effets peuvent se produire à des niveaux d'exposition très faibles, qui représentent une déficience dans l'apport. Pour la plupart des minéraux et des oligo-éléments, des niveaux d'apports alimentaires recommandés ont été établis par les organismes scientifiques concernés (par exemple, UE/EFSA; OMS). Les estimations de l'exposition alimentaire journalière pour les éléments essentiels peuvent être comparées avec des valeurs de référence appropriées, telles que la dose journalière recommandée («DJR»), les valeurs nutritionnelles de référence [«VNR», précédemment: apports journaliers recommandés («AJR»)], les doses journalières tolérables («DJT») ou doses hebdomadaires tolérables («DHT») et les doses hebdomadaires tolérables provisoires («DHTP»). Ces valeurs peuvent être utilisées dans l'évaluation du risque, de manière analogue à la DJA. L'exposition combinée résultant des résidus liés aux traitements et de l'exposition provenant de sources alimentaires et naturelles ne doit pas dépasser les valeurs de référence respectives.
- II.6.6.2.1.3. Cette approche peut être appropriée pour les minéraux, les oligo-éléments, les vitamines et les autres constituants naturels des aliments pour lesquels des niveaux d'apports alimentaires recommandés ont été établis.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Substances auxquelles le consommateur est exposé via les aliments ou d'autres sources et pour lesquelles des niveaux d'apports recommandés n'ont pas été établis*

II.6.6.2.2.1. Lorsque l'exposition du consommateur à des résidus de la substance active dans des denrées d'origine animale est négligeable ou très faible comparée au niveau d'exposition résultant du fait que la substance est déjà présente dans l'environnement ou déjà présente dans des produits (surtout alimentaires), alors il peut être possible de considérer que l'impact (en termes d'exposition du consommateur aux résidus) de l'utilisation proposée dans les médicaments vétérinaires est négligeable et que l'établissement d'une DJA n'est pas nécessaire. Une estimation la plus pessimiste des niveaux de résidus qui peuvent être observés à la suite de l'utilisation proposée de la substance doit être fournie, de même qu'une estimation de l'exposition résultante du consommateur. Celles-ci seront comparées au niveau d'exposition connu pour être déjà présent *via* d'autres sources. Cette approche peut être particulièrement pertinente pour les médicaments à base de plantes et d'extraits de végétaux, ainsi que pour les acides organiques naturels (par exemple, l'acide oxalique).

II.6.6.2.2.2. La composition chimique des produits à base de plantes (y compris les extraits) est généralement complexe et peut être assez différente de la composition des résidus qui subsisteront dans les denrées provenant des animaux traités. En raison de la complexité de la substance parentale, il peut ne pas être pratique, voire possible, d'identifier les résidus en résultant. Pour de telles substances, une alternative à l'approche standard basée sur la DJA peut être appropriée.

II.6.6.2.2.3. Lorsque l'on a recours à cette approche, il est important d'exclure toute possibilité d'effets sans seuil tels que la génotoxicité.

II.6.6.2.3. *Substances pharmacologiquement actives endogènes*

II.6.6.2.3.1. Si la substance pharmacologiquement active est identique à une molécule produite de manière endogène, il peut être possible de démontrer que le niveau d'exposition du consommateur qui résulte de résidus dans les denrées d'origine animale est insignifiant par rapport au niveau de l'exposition de l'homme à la substance endogène.

II.6.6.2.3.2. On peut s'attendre à ce que l'exposition de l'homme à ces substances ait une origine à la fois exogène (résidus liés au traitement plus niveaux naturels dans les denrées d'origine animale) et endogène (liée à la physiologie humaine). L'évaluation des risques des résidus est compliquée par la difficulté d'évaluer la réponse probable de l'ingestion de niveaux exogènes faibles lorsque l'homme est constamment exposé à des niveaux relativement élevés et fluctuants de substance produite de manière endogène et à des niveaux alimentaires fluctuants. De plus, pour bon nombre de substances actives (comme les hormones, les corticostéroïdes), l'exposition exogène peut entraîner la régulation de la production endogène qui, à son tour, peut modifier les niveaux d'hormones endogènes et la réponse globale. Cela complique l'interprétation des études de toxicologie conventionnelles et la détermination d'une DJA. De plus, les résultats chez les animaux de laboratoire peuvent être difficilement extrapolés à la situation chez l'homme en raison de différences spécifiques complexes dans les mécanismes régulateurs biochimiques/pharmacodynamiques.

II.6.6.2.3.3. L'exposition du consommateur aux résidus peut être mieux estimée en comparant l'apport excédentaire de résidus dans les denrées issues d'animaux traités à l'apport de la substance à partir d'animaux non traités (présentant les niveaux naturels). Celle-ci pourrait alors être également comparée avec la production journalière endogène de la substance chez l'homme. Les différences (analogies) possibles spécifiques aux espèces seront discutées.

II.6.6.2.3.4. Cette approche peut être appropriée pour les hormones et autres substances produites de manière endogène.

II.6.6.2.4. *Substances non biodisponibles*

II.6.6.2.4.1. Pour les substances qui ne sont pas absorbées par la voie orale, l'exposition systémique est négligeable (voire inexistante). Pour de telles substances, il n'est pas possible d'établir une NO(A)EL ou une BMDL orale conventionnelle, ni une DJA. L'évaluation des risques pour ces types de substances repose normalement sur la démonstration de l'absence de biodisponibilité orale dans des modèles appropriés ou, le cas échéant, la preuve de la dégradation et/ou de l'inactivation dans les conditions gastriques (possibilité d'être démontrée dans des modèles *in vitro*). De plus, pour de telles substances, des effets locaux possibles sur le tractus digestif (y compris des effets microbiologiques sur l'effet de barrière de la flore intestinale) sont à prendre en compte.

III. DOSSIER SUR LES RÉSIDUS

III.1. En général, un dossier complet de données sur les résidus est demandé. Si des données ne sont pas fournies pour définir les éléments standard, une justification détaillée est requise.

III.2. **Résumé détaillé et critique**

III.2.1. Un résumé détaillé et critique du dossier sur les résidus est requis.

III.2.2. Le résumé détaillé et critique doit:

- a) inclure une position claire sur l'adéquation des données présentées, sur la base des connaissances scientifiques actuelles;
- b) comporter une introduction décrivant le mode réel ou proposé d'utilisation de la substance examinée en élevage et un résumé de toute autre expérience de son utilisation;
- c) considérer la mesure dans laquelle la substance concernée présente des similitudes avec d'autres substances connues, qui peuvent être pertinentes pour l'évaluation;
- d) couvrir toutes les exigences standard en matière de données, telles qu'elles sont énoncées dans le règlement d'exécution (UE) 2017/12, fournir une évaluation critique des études expérimentales disponibles et une interprétation des résultats;
- e) fournir une justification scientifique pour l'omission de toute étude standard;
- f) fournir une description et une explication des principales conclusions de chaque étude. Les aspects suivants doivent être examinés: les espèces animales utilisées (espèce, race, sexe, âge, poids, etc.), les conditions d'essai (élevage, alimentation, etc.), les échéances et le nombre d'animaux par échéance, la production de lait et d'œufs, le cas échéant, l'échantillonnage (taille, prélèvement et conservation des échantillons) et les méthodes analytiques utilisées;
- g) résumer et discuter la littérature scientifique pertinente, y compris les rapports d'évaluation émanant d'autres organes scientifiques (par exemple, EFSA ou JECFA). Si des références détaillées à la littérature scientifique publiée sont utilisées, il convient de satisfaire, autant que possible, à l'ensemble des exigences énoncées sous le point 5 des Principes généraux (I.5);
- h) inclure des informations sur la qualité des lots de substances d'essai utilisés dans les études sur les résidus. Toute association entre les conclusions et la qualité des substances d'essai et/ou des médicaments doit être indiquée. Si nécessaire, une évaluation critique des impuretés présentes dans la substance active est présentée et des informations sont fournies concernant leur influence potentielle sur la pharmacocinétique, le métabolisme, la cinétique des résidus et les méthodes analytiques pour la détermination des résidus. Les implications de toutes différences dans la chiralité, la structure chimique et le profil d'impureté entre la substance utilisée dans les études sur les résidus et la forme destinée à être mise sur le marché doivent être discutées;
- i) apprécier la situation au regard des BPL des études soumises;
- j) examiner les déficiences possibles dans la conception et la réalisation des études et leur documentation, en se référant aux lignes directrices publiées par l'Agence ou d'autres organismes. Tout écart par rapport aux lignes directrices applicables doit être mis en évidence et l'impact de l'écart être examiné et justifié scientifiquement;
- k) commenter l'utilisation d'animaux d'expérimentation dans les études et la question de savoir si les études ont été menées conformément à la directive 2010/63/UE;
- l) justifier l'omission d'études spécifiques et discuter les besoins en matière d'études supplémentaires;
- m) inclure une section concernant les considérations en matière de gestion du risque, en abordant les aspects décrits dans l'annexe II ci-après, et en expliquant l'établissement des LMR proposées.

III.2.3. Les annexes du résumé détaillé et critique doivent comprendre:

- a) une liste des références - une liste de toutes les références doit être fournie conformément aux normes internationalement acceptées. Les références elles-mêmes doivent être incluses dans le dossier;
- b) des rapports d'études sous forme de tableaux - des résumés sous forme de tableaux des rapports d'études accompagnant le résumé détaillé et critique doivent être fournis. De plus, un jeu complet des rapports d'études doit être inclus dans le dossier.

III.3. Métabolisme et cinétique des résidus dans l'espèce cible

- III.3.1. Des données sur le métabolisme et les résidus sont nécessaires pour caractériser les résidus présents dans les denrées d'origine animale concernées, afin de connaître l'évolution dans le temps de leur déplétion jusqu'à un niveau sûr (basé généralement sur la DJA) et de permettre ainsi l'établissement de LMR.
- III.3.2. Les données doivent être fournies sous la forme d'une étude de la déplétion de l'ensemble des résidus fournissant ainsi des données quantitatives sur la substance parentale et ses principaux métabolites dans les denrées d'origine animale concernées, et la variation des niveaux de ceux-ci dans le temps. Les études sur l'ensemble des résidus utilisent habituellement des substances radiomarquées bien que des données d'études non radiomarquées puissent être fournies, le cas échéant (par exemple, s'il est connu que la substance n'est pas métabolisée). Une étude distincte sur la déplétion du résidu marqueur sera également souvent fournie, en utilisant une substance non radiomarquée et en surveillant la déplétion dans le temps du résidu marqueur dans les denrées d'origine animale concernées. Les données concernant l'ensemble des résidus et le résidu marqueur peuvent être fournies au moyen d'une seule étude radiomarquée qui utilise également une méthode analytique non radiomarquée dûment validée pour suivre la déplétion du résidu marqueur.
- III.3.3. Le matériel d'essai doit contenir la substance à étudier dans une concentration représentative. Il doit être administré par la voie d'administration prévue du médicament proposé, à la dose la plus élevée prévue et pendant la durée de traitement maximale prévue ou pendant le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre dans les denrées d'origine animale. Les études doivent être menées sur des animaux qui sont représentatifs des populations cibles proposées.
- III.3.4. Les recommandations contenues dans la *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ⁽¹⁾ doivent être suivies afin de surveiller (quantifier) la déplétion dans le temps de l'ensemble des résidus et des principaux métabolites. Ces études sont normalement réalisées avec une substance radiomarquée.
- III.3.5. Les recommandations contenues dans la *VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies* ⁽²⁾ doivent être suivies afin de démontrer le respect des normes en matière de méthode analytique et afin d'obtenir des données sur la déplétion du résidu marqueur acceptables d'un point de vue qualité.
- III.3.6. Les recommandations spécifiques relatives aux études sur les résidus à effectuer pour les substances destinées à être utilisées chez les abeilles contenues dans la *VICH GL56: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods* ⁽³⁾ doivent être suivies.
- III.3.7. L'étude sur l'ensemble des résidus (habituellement réalisée avec une substance radiomarquée) fournira des informations sur:
- la déplétion des résidus dans le temps dans les denrées d'origine animale concernées d'animaux traités;
 - l'identité des résidus majeurs dans les denrées d'origine animale concernées;
 - les relations quantitatives entre les principaux résidus et les résidus totaux.

Ces données seront utilisées pour définir le résidu marqueur et le ratio du résidu marqueur/résidus totaux pour chaque denrée d'origine animale concernée.

⁽¹⁾ VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽³⁾ VICH GL56 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- III.3.8. Un résidu marqueur approprié doit être identifié. Le résidu marqueur peut être la substance parentale, l'un de ses métabolites ou une combinaison quelconque de ceux-ci. Le résidu marqueur doit avoir les propriétés suivantes:
- a) il doit y avoir une relation connue entre lui et la concentration des résidus totaux dans chaque denrée d'origine animale considérée;
 - b) il est approprié pour une utilisation dans des essais visant à déterminer la présence de résidus à l'échéance considérée;
 - c) il doit y avoir une méthode analytique applicable permettant de le mesurer au niveau de la LMR.
- III.3.9. Le ratio résidu marqueur/résidus totaux décrit la relation entre le résidu marqueur et l'ensemble des résidus dans chaque denrée d'origine animale concernée. Ce ratio peut être différent d'une denrée d'origine animale à une autre et, comme il peut varier dans le temps, il doit être établi jusqu'au moment correspondant à celui auquel les résidus préoccupants sont censés être en dessous de la DJA. Le ratio résidu marqueur/résidus totaux est utilisé dans le calcul de l'apport de l'exposition potentielle du consommateur à l'ensemble des résidus à partir des données relatives au résidu marqueur.
- III.3.10. En étudiant la déplétion des résidus totaux dans les denrées d'origine animale, l'échéance auquel la concentration de l'ensemble des résidus passe en dessous de la DJA (ou de la fraction de la DJA disponible pour utilisation) est établi. Dans chaque denrée d'origine animale, la concentration du résidu marqueur sélectionné à cette échéance doit être prise comme le point de départ à partir duquel la LMR sera élaborée.
- III.3.11. Les informations de l'étude du métabolisme doivent également permettre la comparaison des métabolites produits dans les espèces animales cibles avec ceux produits dans les espèces animales de laboratoire afin d'assurer que les principaux résidus auxquels le consommateur sera exposé (c'est-à-dire les métabolites principaux produits dans les espèces cibles) ont fait l'objet d'essais adéquats dans les études de toxicité sur les animaux de laboratoire.
- III.3.12. Tout écart aux lignes directrices établies doit être justifié et l'impact discuté.

III.4. **Données de surveillance et d'exposition, le cas échéant**

- III.4.1. Des données de surveillance ou d'exposition de la substance pharmacologiquement active ne sont pas requises. Cependant, si elles sont disponibles, elles peuvent apporter des informations supplémentaires précieuses dans certains cas, c'est-à-dire pour des substances qui sont déjà présentes dans l'environnement (soit naturellement, soit à la suite d'une utilisation en médecine vétérinaire ou dans d'autres secteurs). De telles données peuvent être utiles pour déterminer les niveaux auxquels le consommateur peut être déjà exposé. Si de telles données sont disponibles, que ce soit sous forme de résultats publiés d'organes officiels de surveillance des résidus ou de résultats de recherches scientifiques ou autres, elles doivent être fournies.

III.5. **Méthode d'analyse des résidus**

- III.5.1. Un rapport de validation de la méthode analytique utilisée pour la quantification du résidu marqueur dans l'étude sur les résidus doit être fourni. La validation doit démontrer que la méthode d'analyse est conforme aux critères applicables pour les caractéristiques de performances correspondantes. Les recommandations sur la validation des méthodes analytiques sont fournies dans la VICH GL49 et doivent être suivies.
- III.5.2. Des méthodes analytiques doivent être fournies au moins pour les denrées d'origine animale et les espèces pour lesquelles des LMR sont demandées.
- III.5.3. La disponibilité de standards doit être confirmée et des coordonnées de contact fournies afin de permettre un échange d'informations, si nécessaire, entre les représentants du personnel des laboratoires de référence nationaux et européens et la société.
- III.5.4. Tout écart aux exigences ci-dessus doit être justifié et l'impact discuté.
- III.5.5. La méthode analytique doit être évaluée afin d'établir sa conformité à la VICH GL49 et aux points supplémentaires évoqués ci-dessus. De plus, l'Agence doit consulter le laboratoire de référence européen pour le contrôle des résidus correspondant au type de substance considérée sur l'adéquation des méthodes disponibles et des données de validation.

- III.5.6. À la suite de l'avis de l'Agence, les données de validation peuvent être partagées avec d'autres laboratoires de référence nationaux et européens afin de faciliter l'élaboration de méthodes appropriées par ces autorités.
- III.6. **Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires**
- III.6.1. L'évaluation des résidus doit inclure une évaluation des effets potentiels de résidus microbiologiquement actifs sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires, en particulier pour ce qui concerne la fabrication de produits laitiers.
- III.6.2. Les données doivent être utilisées pour établir une concentration de résidus sans effets sur les ferments lactiques. Celle-ci doit être prise en considération lors de l'établissement de LMR, afin d'assurer que les résidus présents dans les denrées d'origine animale concernées (c'est-à-dire le lait) ne sont pas présents à des niveaux qui ont un effet sur les ferments lactiques.
- III.6.3. Les études à réaliser doivent suivre les lignes directrices de l'Agence pour l'évaluation de l'effet des substances antimicrobiennes sur les ferments lactiques ⁽¹⁾.
- III.6.4. Tout écart aux lignes directrices établies doit être justifié et l'impact discuté.
- III.6.5. Si aucun essai n'est effectué sur les micro-organismes utilisés pour la transformation industrielle des denrées d'origine animale, l'absence de telles données doit être scientifiquement justifiée et l'impact de son absence doit être discuté.
- III.7. **Constatations d'autres organes scientifiques de l'Union européenne ou internationaux**
- III.7.1. Si des évaluations pertinentes des résidus de la substance ont été entreprises par d'autres organes scientifiques de l'Union européenne ou internationaux, notamment l'EFSA, l'ECHA, le JECFA et le JMPR, cela doit être mis en évidence, de même que les conclusions issues de ces évaluations.
-

⁽¹⁾ Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on dairy starter cultures (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc).

ANNEXE II

**Principes méthodologiques applicables aux recommandations pour la gestion du risque visés
à l'article 7 du règlement (CE) n° 470/2009**

I. ÉLABORATION DE LMR

I.1. Établissement de LMR numériques

I.1.1. Lorsqu'il est jugé approprié, conformément au présent règlement, d'établir des valeurs de LMR numériques, des LMR doivent être recommandées de façon systématique pour les tissus comestibles énumérés ci-dessous:

- a) pour les mammifères autres que les porcins: muscle, graisse, foie et reins;
- b) pour les porcins et les volailles: muscle, graisse et peau dans des proportions naturelles, foie et reins;
- c) pour les poissons: muscle et peau dans des proportions naturelles;
- d) si la substance est proposée pour une utilisation dans une espèce produisant du lait, des œufs ou du miel, des LMR doivent être recommandées pour le lait, les œufs ou le miel, respectivement, chaque fois que possible. Comme pour les tissus, les recommandations concernant les LMR dans le lait, les œufs et le miel doivent être fondées sur des données démontrant le profil de déplétion des résidus dans ces denrées d'origine animale. Lorsque de telles données ne sont pas disponibles, il peut être jugé nécessaire de réserver une portion non utilisée de la DJA pour l'établissement futur de LMR dans ces denrées d'origine animale (section II.5).

I.1.2. Lors de la détermination des LMR, il convient de prendre en considération les aspects suivants:

- a) la DJA (ou autre limite, le cas échéant) – Des LMR doivent être recommandées à des niveaux qui assurent que l'exposition du consommateur aux résidus reste en dessous de la DJA;
- b) le résidu marqueur proposé;
- c) le ratio résidu marqueur/résidus totaux;
- d) la distribution des résidus parmi les tissus comestibles – les LMR individuelles proposées pour les différents tissus comestibles doivent refléter la distribution des résidus parmi ces tissus. Dans le cas où les résidus dans un tissu se retrouvent rapidement en dessous de la limite de quantification (la teneur mesurée la plus faible d'un analyte au-dessus de laquelle une quantification de l'analyte peut être faite avec un degré spécifié d'exactitude et de précision) de la méthode analytique, il n'est pas possible d'établir de LMR qui reflètent la distribution des résidus entre les tissus. En pareil cas, les LMR doivent être fixées à deux fois la limite de quantification afin de fournir une LMR destinée à être utilisée dans la surveillance des résidus. Chaque fois que possible, le tissu sélectionné pour les besoins de la surveillance des résidus doit être l'un de ceux pour lesquels la LMR a été fixée en tenant compte de la distribution des résidus entre les tissus;
- e) l'exposition totale du consommateur aux résidus – il doit être démontré que celle-ci est inférieure à la DJA sur la base des niveaux de résidus observés dans les études de la déplétion et en utilisant le panier alimentaire standard (voir ci-dessous).

I.1.3. Pour établir les LMR, il convient de supposer que le consommateur mangera quotidiennement un panier alimentaire standard de denrées d'origine animale. La sécurité du consommateur doit être assurée en maintenant la quantité totale de résidus dans le panier alimentaire standard en dessous de la DJA.

Le panier alimentaire standard doit être constitué des quantités de denrées d'origine animale indiquées dans le tableau ci-dessous:

Mammifères		Volailles		Poissons		Abeilles	
Muscle	0,300 kg	Muscle	0,300 kg	Muscle et peau dans leurs proportions naturelles	0,300 kg	Miel	0,020 kg
Graisse	0,050 kg (!)	Graisse et peau dans leurs proportions naturelles	0,090 kg				

Mammifères		Volailles		Poissons		Abeilles	
Foie	0,100 kg	Foie	0,100 kg				
Reins	0,050 kg	Reins	0,010 kg				
Lait	1,500 kg	Œufs	0,100 kg				

(¹) Graisse et peau dans leurs proportions naturelles pour les porcs.

- I.1.4. En utilisant les données de déplétion des résidus, la quantité totale de résidus dans le panier alimentaire standard doit être calculée sur la base des niveaux de résidus observés à chaque échéance sur la courbe de déplétion des résidus, de telle sorte que le moment où la quantité totale de résidus se retrouve en dessous de la DJA soit établi. Si la DJA complète est disponible, alors ces niveaux de résidus, arrondis comme il convient (généralement aux 50 µg/kg les plus proches pour les tissus), sont considérés comme des LMR potentielles. Il convient de prendre également en considération les facteurs énumérés sous les points 1 à 7 de la section II et, le cas échéant (par exemple, si toute la DJA n'est pas disponible), un point de mesure ultérieur sur la courbe de déplétion des résidus doit être utilisé comme point servant de base pour l'établissement des LMR.
- I.1.5. Une fois que les LMR ont été établies, l'apport journalier maximum théorique (AJMT) de résidus doit être calculé en utilisant le panier alimentaire standard et en supposant que des résidus sont présents dans toutes les denrées d'origine animale au niveau des LMR proposées. L'AJMT est calculé en additionnant l'exposition aux résidus de tous les tissus obtenue au moyen du calcul suivant:

Quantité par denrée d'origine animale = (LMR proposée pour le tissu ou produit x (fois) la consommation journalière du tissu ou produit)/(divisée par) le ratio résidu marqueur/résidus totaux définie pour le tissu ou produit.

I.2. La classification «Aucune LMR requise»

- I.2.1. Une classification «Aucune LMR requise» peut être recommandée dans les cas où il est clair que l'établissement de LMR numérique n'est pas nécessaire à la protection du consommateur. L'exposition du consommateur aux résidus doit toujours rester à des niveaux sûrs (en dessous de la DJA ou autre limite) pour qu'une classification «Aucune LMR requise» soit recommandée.
- I.2.2. Des substances peuvent être considérées comme candidates à un statut «Aucune LMR requise», si elles satisfont à un ou plusieurs des critères indiqués ci-dessous. Il est à noter, cependant, que le fait de satisfaire à un ou plusieurs de ces critères ne doit pas amener automatiquement à considérer que le statut «Aucune LMR requise» doit être recommandé. Les spécificités suivantes de chaque substance doivent être pleinement évaluées avant de tirer une conclusion:
- les substances d'origine endogène, en particulier si l'exposition aux résidus n'a qu'un impact mineur sur l'exposition globale à la substance;
 - les substances qui sont des nutriments essentiels ou des constituants normaux de l'alimentation humaine et animale;
 - les substances pour lesquelles aucune activité pharmacologique considérée comme biologiquement pertinente n'a été identifiée;
 - les substances dont il a été démontré qu'elles avaient une faible toxicité à la suite d'une exposition par la voie orale;
 - les substances qui ne sont pas absorbées ou sont peu absorbées à partir du tractus gastro-intestinal ou des sites d'application locale (par exemple, peau et yeux);
 - les substances qui sont rapidement et largement détoxifiées ou excrétées;
 - les substances dont il a été démontré qu'elles n'entraînaient pas de résidus détectables dans les aliments dérivés d'animaux traités.
- I.2.3. Dans certains cas, une recommandation «Aucune LMR requise» peut être associée à restriction quant à la manière dont la substance doit être utilisée (par exemple, une restriction «pour usage cutané uniquement» peut être recommandée dans des cas où il est clair qu'aucun résidu préoccupant ne résultera de l'utilisation cutanée mais que la possibilité de résidus nocifs ne peut être exclue si la substance est administrée par une autre voie).

II. DISPONIBILITÉ DE MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION ET AUTRES FACTEURS LÉGITIMES

II.1. Disponibilité de médicaments de substitution

La nécessité de la substance afin d'éviter des souffrances inutiles aux animaux cibles ou d'assurer la sécurité de ceux qui les traitent peut être un facteur pertinent à prendre en compte dans les cas où des alternatives de traitement pratiques font défaut. Ces considérations peuvent justifier l'acceptation d'un ensemble de données réduit conformément aux recommandations figurant dans la ligne directrice de l'Agence intitulée «*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*» ⁽¹⁾. Ces facteurs peuvent également être pris en considération en relation avec la nécessité d'établir des LMR à des niveaux qui permettront le développement d'un produit avec un temps d'attente réaliste, comme défini dans la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾.

II.2. Aspects technologiques de la production de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux

II.2.1. Lorsque cela est pertinent, il convient de prendre en considération la possibilité que des résidus microbiologiquement actifs aient des effets sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle d'aliments, en particulier pour ce qui concerne la fabrication de produits laitiers.

II.2.2. Des informations détaillées sur les essais à envisager pour prendre un compte cet aspect figurent dans la section III.6 de l'annexe I.

II.2.3. Les LMR doivent être établies à des niveaux qui assurent que la transformation des aliments n'est pas affectée négativement (notamment dans le cas des ferments lactiques).

II.3. Faisabilité des contrôles

II.3.1. Pour certaines substances, pour lesquelles l'établissement de LMR numériques n'est pas réaliste (par exemple, les substances qui peuvent être naturellement présentes dans les denrées d'origine animale), la faisabilité d'un contrôle de la présence de résidus doit être examinée au cas par cas. Cela doit être déterminé sur la base de l'examen du risque potentiel pour le consommateur.

II.3.2. Dans les cas où le temps de déplétion des résidus pour être en dessous de la LMR peut être plus long dans un tissu (ou plusieurs) par rapport aux autres tissus, il est recommandé que, si la carcasse entière est disponible, le tissu sélectionné pour la surveillance des résidus soient celui dans lequel la déplétion des résidus jusqu'au niveau de la LMR est la plus lente, car le respect de la LMR dans ce tissu indiquera le respect des LMR dans les autres tissus également. Cela sera particulièrement le cas quand les résidus sont faibles dans un ou plusieurs tissus à toutes les échéances et, par conséquent, les valeurs de LMR pour ce (ou ces) tissu(s) seront basées sur la (ou les) limite(s) de quantification de la méthode analytique.

II.4. Conditions d'utilisation et d'application des substances dans les médicaments vétérinaires, bonnes pratiques dans l'utilisation des médicaments vétérinaires et des produits biocides, probabilité de mauvaise utilisation ou d'utilisation illégale et autres facteurs pertinents

II.4.1. En ce qui concerne les substances proposées pour une utilisation chez des espèces qui produisent du lait ou des œufs, il y a lieu d'examiner la possibilité d'établir des LMR dans ces denrées d'origine animale. Si des LMR ne peuvent pas être établies dans le lait ou les œufs, pour des raisons de sécurité, il doit être indiqué que l'utilisation de la substance est limitée aux animaux ne produisant pas de lait ou d'œufs destinés à la consommation humaine.

II.4.2. Le cas échéant, il convient d'examiner l'opportunité de recommander une restriction à l'utilisation de la substance. Par exemple, si les données sur les résidus fournies concernent uniquement l'application cutanée de la substance et les niveaux de résidus dans les denrées d'origine animale sont considérablement plus élevés si la substance était administrée par une autre voie, alors il convient d'examiner l'opportunité de recommander que l'utilisation de la substance soit limitée à l'utilisation cutanée.

II.4.3. Si l'établissement de LMR peut accroître la probabilité de mauvaise utilisation ou d'utilisation illégale de la substance (par exemple, en relation avec son utilisation comme promoteur de croissance), cela doit être clairement indiqué. De même, si l'établissement de LMR peut renforcer les bonnes pratiques et limiter la mauvaise utilisation ou l'utilisation illégale, cela peut également être indiqué.

⁽¹⁾ Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

⁽²⁾ Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28.11.2001, p. 1).

II.4.4. D'autres facteurs peuvent être pris en considération au cas par cas lorsqu'il existe des preuves indiquant l'existence d'une préoccupation pertinente spécifique concernant l'utilisation de la substance pharmacologiquement active. En règle générale, les évaluations de LMR ne prennent pas en considération les effets de la transformation des aliments (en particulier la cuisson) sur les résidus. Cependant, si des données disponibles indiquent que la transformation des aliments est susceptible d'augmenter les niveaux de résidus, il convient de tenir compte de l'impact potentiel sur la santé humaine.

II.5. Nécessité d'une portion inutilisée de la DJA

II.5.1. Étant donné qu'il n'est pas possible de prédire avec certitude l'utilisation future d'une substance chez d'autres espèces et en vue d'accroître la disponibilité de médicaments vétérinaires, en règle générale, il convient de prendre en considération le fait qu'à moins que des LMR ne soient proposées pour toutes les denrées d'origine animales incluses dans le panier alimentaire standard, une portion adéquate de la DJA doit rester inutilisée.

II.5.2. Les demandes de LMR se concentrent habituellement sur les tissus mais des utilisations futures possibles dans le lait, les œufs et le miel sont à prendre en considération. En général, une partie de la DJA doit être réservée pour des utilisations futures et l'établissement de LMR qui utilisent la DJA complète ne doit être accepté que dans des cas exceptionnels.

II.5.3. Lorsque l'on examine la nécessité de maintenir une portion disponible de la DJA, un certain nombre de facteurs spécifiques à la substance doivent être pris en considération, notamment:

- a) les informations relatives à l'utilisation probable de la substance chez d'autres espèces (par exemple, indication pour l'espèce originale, mécanisme d'action, toxicité connue de la substance chez des espèces différentes);
- b) les données physico-chimiques et pharmacocinétiques qui peuvent indiquer la diffusion probable de la substance dans le lait, les œufs ou dans le miel;
- c) le fait que l'utilisation prévue de la substance requiert ou non des LMR qui utilisent presque la totalité de la DJA et qu'il existe ou non des considérations particulières (telles que des préoccupations en ce qui concerne la disponibilité) qui justifieraient d'établir des LMR limitant la possibilité de développement futur de la substance;
- d) la prise en compte des utilisations existantes de la substance dans des domaines autres que la médecine vétérinaire, et de l'exposition du consommateur qui pourrait résulter de ces utilisations (indiquée sous la section II.6).

II.6. Exposition via d'autres sources (exposition combinée à des substances à double usage)

II.6.1. Afin d'assurer que toutes les sources d'exposition du consommateur à la substance soient prises en compte, toutes les utilisations connues de la substance doivent être examinées et l'exposition du consommateur résultant de ces utilisations doit être estimée. Les LMR doivent être proposées à des niveaux qui assurent que la quantité totale de résidus de toutes les sources susceptibles d'être ingérées ne dépasse pas la DJA.

II.6.2. Dans le cas des substances qui sont également utilisées comme produits phytosanitaires, un chiffre indicatif pour la portion de la DJA qui peut être réservée à l'usage vétérinaire est de 45 % de la DJA.

II.6.3. Lorsque l'autorisation existante du produit phytosanitaire le permet et que des données suffisantes sont disponibles sur l'apport de l'utilisation phytosanitaire, il peut être possible d'allouer une part plus importante à l'usage vétérinaire, sans dépasser la DJA. Afin d'identifier la proportion de la DJA qui est disponible, la LMR approuvée pour le produit phytosanitaire doit être prise en compte.

II.6.4. Comme la méthodologie utilisée pour établir les LMR pour les produits phytosanitaires dans les tissus comestibles diffère de celle utilisée pour les médicaments vétérinaires, il convient d'être vigilant lorsque l'on combine le risque d'exposition estimé des différentes méthodologies.

II.6.5. Pour les substances à double usage utilisées comme biocides dans l'élevage, la ligne directrice du CVMP sur la caractérisation du risque et l'évaluation des limites maximales de résidus (LMR) pour les biocides⁽¹⁾ doit être suivie.

II.6.6. En ce qui concerne les additifs alimentaires, la consultation du registre des additifs pour l'alimentation animale de l'Union européenne indiquera si les substances ont été autorisées pour une utilisation dans les aliments pour animaux. Pour l'évaluation de telles substances, l'EFSA sera consultée.

⁽¹⁾ Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04).

II.7. Résidus présents au site d'injection

- II.7.1. La LMR muscle est fixée à un niveau permettant la surveillance des résidus dans les muscles hors site d'injection, étant donné que le consommateur ingère habituellement du muscle hors site d'injection et rarement du muscle du site d'injection.
- II.7.2. Dans le cas des substances injectables pour lesquelles la déplétion des résidus au site d'injection par rapport à la LMR muscle entraînerait des temps d'attente prolongés (irréalistes), une valeur de référence de résidus au site d'injection (ISRRV) est également établie par l'Agence. L'ISRRV doit être établie à un niveau qui assure que, à l'expiration du temps d'attente probable, un panier alimentaire standard comprenant 300 g de muscle de site d'injection contienne des résidus inférieurs à la DJA.
- II.7.3. L'ISRRV ne doit pas être publiée dans l'annexe du règlement (UE) n° 37/2010; la valeur doit seulement être disponible dans le Rapport public européen d'évaluation de la LMR («EPMAR») et doit être utilisée pour établir le temps d'attente pour un médicament vétérinaire.

III. CONSIDÉRATIONS CONCERNANT L'EXTRAPOLATION ÉVENTUELLE DES LMR

- III.1. L'extrapolation des LMR est prise en considération conformément aux exigences énoncées dans le règlement (UE) 2017/880 de la Commission ⁽¹⁾.
- III.2. Les données qui peuvent être utiles pour l'extrapolation des LMR doivent être soumises en tant qu'élément du dossier, lorsqu'elles sont disponibles.

⁽¹⁾ Règlement (UE) 2017/880 de la Commission du 23 mai 2017 établissant les règles relatives à l'utilisation d'une limite maximale de résidus (LMR) établie pour une substance pharmacologiquement active dans une denrée alimentaire particulière destinée à une autre denrée alimentaire dérivée de la même espèce et d'une LMR établie pour une ou plusieurs espèces destinées à d'autres espèces, conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil (JO L 135 du 24.5.2017, p. 1).