

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



Organisation des Nations Unies
pour l'alimentation
et l'agriculture



Organisation
mondiale de la Santé

F

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie - Tél: (+39) 06 57051 - Courrier électronique: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Point 8 de l'ordre du jour

CRD04

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-septième session

21-25 octobre 2024

Omaha, Nebraska (États-Unis d'Amérique)

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL PHYSIQUE SUR LES CRITÈRES ET PROCÉDURES POUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION CONCERNANT LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE RÉSULTANT DU TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS DESTINÉS À DES ANIMAUX NON CIBLES

(Préparé par le groupe de travail physique présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada)

INTRODUCTION

1. Un groupe de travail physique (GTP) présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada s'est tenu afin d'affiner le document de travail sur les exigences ou critères possibles concernant la définition de niveaux d'action pour les composés dans les tissus/produits comestibles en cas de transfert inévitable ou accidentel de médicaments vétérinaires autorisés, de l'alimentation animale à l'alimentation humaine d'origine animale, en se servant de la nicarbazine et du lasalocide dans le cadre d'études pilotes.

PROCESSUS DE TRAVAIL: PARTICIPATION ET MÉTHODOLOGIE

2. Ont participé au GTP plusieurs pays et organisations Membres, ainsi que des observateurs.
3. Les Présidents du GTP ont débattu du dernier projet de document de travail partagé dans le cadre du document CX/RVDF 24/27/8. Conformément au mandat du GTP, le document contenait les critères proposés pour établir des niveaux d'action, une proposition de procédure ainsi que des études pilotes estimant les niveaux d'action pour le transfert inévitable et accidentel de nicarbazine et de lasalocide dans les œufs de poule. Plusieurs observations ont été formulées à l'égard de ce projet de document. Elles sont incluses dans les documents CX/RVDF 24/27/8 Add.1, CRD6, CRD7, CRD9, CRD12, CRD13 et CRD14.
4. Sur la base de ces observations, les Présidents du GTP ont préparé un document révisé, fourni en annexes du présent rapport (Annexe I) pour examen par les membres et observateurs du Codex lors de la 27^e session du CCRVDF.
5. Outre les observations reçues, un membre a fourni une autre approche pour examen.
6. Les présidents du GTP ont présenté trois options potentielles pour aborder le transfert accidentel:
 - a. Option 1: Critères et procédures proposés pour l'établissement de niveaux d'action (Annexe I)
 - b. Option 2: Proposition d'élaboration d'informations sur la gestion des risques de transfert et d'un outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques (Appendice III)
 - c. Option 3: Approche hybride combinant les options 1 et 2 (Appendice IV).
7. Le GTP est convenu d'affiner les critères d'établissement des niveaux d'action comme décrit dans le document de travail, car cela s'avère nécessaire pour l'avancement des options 1 et 3.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION

8. Les Présidents du GTP ont fourni une vue d'ensemble du document et ils ont passé en revue les quatre questions posées au sein de la lettre circulaire CL2024/68-RVDF. Voici les principaux points abordés dans le cadre de la discussion:
 - a. Conserver les paragraphes 6a et 7 dans les critères généraux de l'approche proposée.
 - b. Conserver le paragraphe 12 et supprimer les points c, d et e, en lien avec les calculs d'AJMT menés par le CCRVDF.
 - c. Conserver le paragraphe 13 concernant les sources des données liées au transfert et au suivi des résidus.
 - d. Conserver les points c et d du paragraphe 15 sur les considérations relatives au transfert.
 - e. Conserver le paragraphe 23 et toutes les remarques connexes (1-5) en rapport avec l'évaluation de l'exposition par

voie alimentaire chez les humains.

- f. Un membre a posé des questions sur le paragraphe 18 précédemment accepté, et notamment sur les options d'évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux.

CONCLUSIONS

9. Le GT a achevé ses travaux conformément à son mandat. Les résultats sont indiqués dans le document de travail figurant à l'annexe I du présent document.
10. La proposition de niveaux d'action mise en avant dans le document de travail vise à fournir une approche pragmatique de l'établissement des niveaux d'action. Lorsqu'ils sont satisfaits, les critères proposés (décrits dans le document de travail) étayent l'estimation des niveaux d'action tout en préservant la protection du consommateur. Le recours à cette approche confirme qu'un transfert inévitable ou accidentel de médicaments vétérinaires d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux a lieu et entraîne parfois la présence de résidus détectables dans les produits pour lesquels aucune LMR n'est fixée à l'heure actuelle.

RECOMMANDATIONS

11. Les Membres et observateurs du Codex sont invités à examiner:
 - i. l'approche proposée pour l'établissement de niveaux d'action, telle que présentée dans le document de travail (Annexe I);
 - ii. des études pilotes qui se servent des résidus de nicarbazine et de lasalocide dans les œufs de poule, telles que présentées dans le document de travail, qui illustre l'approche proposée pour l'estimation des niveaux d'action, telle que présentée dans l'Appendice II;
 - iii. l'autre proposition d'*élaboration d'informations sur la gestion des risques de transfert et d'un outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques* (Appendice III);
 - iv. l'approche hybride potentielle telle que décrite dans l'Appendice IV.

APPENDICE I

PROPOSITION D'APPROCHE POUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION CONCERNANT LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS ISSUS D'ANIMAUX NON CIBLES, RÉSULTANT DU TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS L'ALIMENTATION DESTINÉE À DES ANIMAUX NON CIBLES

Proposition du groupe de travail électronique (pour recueil d'observations)

DÉFINITIONS ET TERMES UTILISÉS DANS LE PRÉSENT DOCUMENT

Niveau d'action: Concentration maximale de résidus résultant du transfert accidentel ou inévitable d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids du produit frais) dans une alimentation destinée à des animaux non cibles, que la Commission du Codex Alimentarius recommande d'autoriser légalement ou de reconnaître comme admissible dans ou sur un aliment.

Facteur de transfert (TF): Ratio entre le résidu de médicament vétérinaire dans le tissu ou le produit concerné (graisse/peau, muscle, foie, rognons, lait ou œufs) et la concentration de médicament vétérinaire présente dans l'alimentation animale.

Transfert inévitable et accidentel de médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles: Présence d'un médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles, causée par la fabrication antérieure d'aliments pour animaux au moyen des mêmes équipements et après une ou plusieurs procédures d'atténuation (par exemple, rinçage, séquençement ou nettoyage physique).

Animal non cible: Animal exposé de manière accidentelle à un médicament vétérinaire non autorisé ou dont l'usage n'a pas été homologué pour cette espèce animale ou cette classe de production.

1. Des niveaux d'action pour la présence inévitable et accidentelle de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles ayant été exposés au transfert de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale seront établis sur la base d'une évaluation scientifique des risques qui tiendra compte de la sécurité sanitaire des aliments et du suivi des meilleures pratiques (par exemple, *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* [CXC 54-2004], bonnes pratiques de fabrication [BPF] et analyse des dangers – points critiques pour leur maîtrise [HACCP]) afin de minimiser le transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles, à un degré réalisable après la mise en œuvre de mesures d'atténuation conformément au *Code d'usages pour une bonne alimentation animale*.

Critères généraux pour l'approche proposée

2. Les niveaux d'action pour le transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des animaux non cibles vers l'alimentation humaine devraient reposer sur le concept Aussi bas que raisonnablement possible et seulement servir de base lorsque le cadre défini par le *Code d'usages pour une bonne alimentation animale*, les BPF et le système HACCP minimise le transfert des médicaments vétérinaires.
3. Les niveaux d'action devraient servir uniquement à couvrir des situations dans lesquelles de faibles niveaux de résidu de médicaments vétérinaires autorisés/homologués et utilisés conformément aux bonnes pratiques vétérinaires sont détectés de manière systématique par une autorité [compétente] dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque les études menées par ladite autorité [compétente] confirment que la source provient d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.
4. Des niveaux d'action pour les animaux non cibles devraient être établis uniquement lorsque l'usage des médicaments vétérinaires est autorisé dans une classe d'animaux cible.
5. Les résidus dans les aliments résultant d'un usage autorisé ou homologué du médicament vétérinaire ainsi que les résidus dans les aliments résultant du transfert inévitable et accidentel du médicament vétérinaire dans l'alimentation animale ne devraient pas entraîner une exposition dépassant la valeur sanitaire de référence (VSR) établie pour ledit médicament vétérinaire.
6. Les niveaux d'action devraient uniquement être établis pour les résidus de médicaments vétérinaires qui répondent à des limites maximales de résidus (LMR) définies (ou recommandées par le JECFA).
 - a) [Aucun niveau d'action ne devrait être établi pour les médicaments vétérinaires pour lesquels le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) n'a pas été en mesure de définir de VSR ou de recommander de LMR en raison de préoccupations particulières liées à la santé humaine ou de données toxicologiques inappropriées.]
7. [Les facteurs de transfert (TF) peuvent être utilisés pour estimer la concentration de résidus dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles.]

8. Les niveaux d'action [dans les produits] pourraient être [déduits] des facteurs de transfert et de la concentration accidentelle ou inévitable de médicaments vétérinaires dans les aliments à destination d'animaux non cibles après des étapes d'atténuation appropriées (par exemple, rinçage, séquençement ou nettoyage physique), à la suite de la fabrication d'aliments pour animaux contenant la concentration maximale autorisée de médicaments pour la classe d'animaux cible.
9. Des méthodes d'analyse devraient être disponibles pour le résidu de médicament vétérinaire dans le produit comestible pour lequel des niveaux d'action sont proposés.

Procédure

10. Il conviendrait de suivre les quatre étapes ci-après afin de définir les niveaux d'action pour les résidus de médicaments vétérinaires détectés dans les aliments d'origine animale et découlant d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés à des animaux non cibles, sur la base des *Lignes directrices sur l'application de l'évaluation des risques en matière d'aliments pour animaux* (CXG 80-2013) et d'approches d'évaluation des risques.

Étape 1. Estimation de l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux.

Étape 2. Estimation des niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires d'origine

animale. Étape 3. Établissement de niveaux d'action.

Étape 4. Estimation de l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains.

11. Le CCRVDF effectuera l'**étape 1**, l'**étape 2** et l'**étape 3**. Pour l'**étape 4**, le CCRVDF pourra demander au JECFA de mener une évaluation appropriée de l'exposition, reposant sur le niveau d'action proposé établi lors de l'**étape 3**.
12. [Le CCRVDF procédera à un calcul initial de l'apport journalier maximum théorique (AJMT) et aura la possibilité, en cas d'excès, de demander une évaluation de l'exposition auprès du JECFA dans le cadre de l'**étape 4**. Le CCRVDF peut :
 - a) fournir au JECFA le ou les niveaux d'action proposés dans le ou les produits applicables, définis lors des **étapes 1 à 3**, ainsi que toute donnée susceptible de faciliter l'évaluation de l'exposition;
 - b) demander au JECFA de réaliser une évaluation de l'exposition qui prenne en considération l'exposition issue du ou des niveaux d'action proposés ainsi que les sources d'exposition émanant de l'usage ou des usages autorisés du médicament vétérinaire.
13. [Les données telles que celles liées au transfert et au suivi des résidus, émanant de publications scientifiques évaluées par les pairs et les données précédemment examinées par des autorités de réglementation peuvent servir au CCRVDF à définir des niveaux d'action pour les résidus dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles, lorsque l'on peut tirer la conclusion qu'ils proviennent du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles.]
14. Les données de suivi des résidus, y compris les données de retraçage émanant d'une [autorité compétente] démontrant que les résidus proviennent du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles, devraient être mises à la disposition du CCRVDF.
15. Le CCRVDF peut tenir compte des points suivants lors de l'évaluation des données:
 - a) Les données prouvent-elles qu'un transfert inévitable et accidentel se produit même si les étapes d'atténuation sont respectées (par exemple, rinçage, séquençement)?
 - b) Les données prouvent-elles que le transfert inévitable et accidentel de concentrations du médicament vétérinaire dans l'alimentation destinée à des animaux non cibles entraîne des résidus dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles?
 - c) [Les données sont-elles représentatives des diverses formulations du médicament vétérinaire disponible dans le monde entier?]
 - d) Les données sont-elles représentatives des pratiques de mélange des aliments pour animaux mises en place dans le monde entier?]

16. Les détails des quatre étapes générales visant à définir les niveaux d'action pour les résidus de médicaments vétérinaires détectés dans les aliments d'origine animale et découlant d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés à des animaux non cibles sont présentés ci-après.

Étape 1: Estimation de l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux.

17. Le transfert de médicaments vétérinaires présents dans les aliments ou les ingrédients pour aliments destinés à des animaux non cibles sera identifié.
18. Les niveaux d'exposition anticipés pour les animaux non cibles seront estimés, en tenant compte des points suivants:
- a) Option 1: Un transfert hypothétique par défaut d'un pour cent peut être appliqué à la dose autorisée la plus élevée du médicament vétérinaire dans les aliments destinés à la classe d'animaux cible lorsque:
 - i) le transfert inévitable et accidentel a été démontré;
 - ii) il n'existe pas de données adéquates permettant d'établir avec certitude qu'un transfert inévitable et accidentel se produirait à un niveau supérieur (ou inférieur) à un pour cent.
 - b) Option 2: La concentration maximale observée de transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles définie par les usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication. Les données de suivi impliquant des enquêtes qui ne permettent pas de vérifier les BPF ne sont pas adaptées à cet objectif.

Étape 2: Estimation de niveaux de résidu anticipés dans les aliments d'origine animale.

a) Calcul des facteurs de transfert (TF)

19. Le transfert potentiel d'un médicament vétérinaire de l'alimentation animale à l'alimentation humaine peut être estimé grâce au calcul des TF s'appuyant sur des études appropriées en rapport avec le nourrissage d'animaux non cibles au moyen d'aliments contenant ledit médicament vétérinaire à des niveaux proches du transfert inévitable et accidentel (par exemple, alimentation, gélule administrée oralement).
20. Les TF se calculent comme suit:

$$TF = \frac{\text{niveau de résidu dans les aliments d'origine animale (lait, œufs ou tissus) (poids frais), exprimé en mg/kg}}{\text{niveau dans une ration totale d'aliment pour animaux}}$$

Remarques (1):

1. Le niveau le plus élevé de résidu dans le tissu animal individuel sera utilisé dans les calculs de TF. Le résidu moyen sera utilisé en l'absence de données sur le résidu le plus élevé.
2. Si les niveaux de résidu sont inférieurs à la limite de quantification (LQ) de la méthode d'analyse et supérieurs à la limite de détection (LD) de la méthode d'analyse, le TF sera calculé de la manière suivante: $LQ \div \text{concentration dans l'alimentation animale}$.
3. Les valeurs de résidu inférieures à la LD de la méthode d'analyse ne seront pas utilisées.
4. S'il existe plusieurs études sur l'alimentation d'une espèce animale spécifique, les études présentant le médicament vétérinaire aux concentrations les plus représentatives du niveau de transfert devraient être privilégiées pour le calcul des TF.
5. Si plusieurs TF sont établis à partir de concentrations de médicaments dans l'alimentation animale proches du niveau de transfert, le facteur de transfert médian sera utilisé pour estimer les niveaux de résidu anticipés dans les produits animaux comestibles.
6. Les données d'enquête/de suivi émanant d'organismes nationaux de réglementation ou mentionnées dans les publications scientifiques peuvent aider à renforcer la fiabilité des niveaux de résidu estimés dans les tissus comestibles, résultant du transfert de médicaments vétérinaires dans le cadre de bonnes pratiques de fabrication.
7. Les TF devraient être calculés pour un seul produit alimentaire (par exemple, le foie). Ils ne devraient pas être appliqués à un autre produit (par exemple, les œufs).
8. Les TF devraient être calculés pour une seule espèce. Ils ne devraient pas être appliqués à une autre espèce.

b) Calcul du niveau de transfert des résidus de médicaments vétérinaires anticipé.

21. Les niveaux de transfert de résidus de médicaments vétérinaires anticipés dans les aliments d'origine animale (y compris, le muscle, le foie, les rognons, la peau/graisse, le lait ou les œufs) issus d'animaux non cibles peuvent être calculés à l'aide des TF et du niveau de médicament vétérinaire dans l'alimentation des animaux, estimés soit par le biais des taux de transfert hypothétiques de la dose autorisée la plus élevée du médicament vétérinaire dans les aliments destinés à la classe d'animaux cible ou du niveau de transfert maximal observé, tel que mesuré dans les aliments non médicamenteux pour animaux émanant d'usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication. Les données de suivi impliquant des enquêtes qui ne permettent pas de vérifier les BPF ne sont pas adaptées à cet objectif.

Niveau de résidu anticipé = TF × niveau de transfert du médicament vétérinaire dans la ration

Étape 3: Niveaux d'action

22. Les niveaux d'action pour les aliments d'origine animale issus d'animaux non cibles peuvent être estimés sur la base des niveaux de résidu anticipés dans les aliments d'origine animale issus d'animaux exposés dans des conditions pratiques.

Remarques (2):

Un TF reposant sur une concentration relativement élevée de médicament dans les aliments pour animaux peut conduire à surestimer la concentration de résidus dans les aliments d'origine animale émanant du transfert inévitable et accidentel des médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale. Pour en tenir compte, le niveau de résidu anticipé dans les aliments d'origine animale issus d'animaux non cibles peut être la plus petite des valeurs suivantes:

1. la concentration estimée au moyen du TF;
2. la concentration de résidus due au transfert inévitable et accidentel du médicament vétérinaire dans l'alimentation animale, qui répond au point n° 2 des critères généraux.

«Les niveaux d'action devraient servir uniquement à couvrir des situations dans lesquelles de faibles niveaux de résidu de médicaments vétérinaires autorisés/homologués et utilisés conformément aux bonnes pratiques vétérinaires sont détectés de manière systématique par une autorité [compétente] dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque les études menées par ladite autorité [compétente] confirment que la source provient d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.»

[Étape: 4. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains

23. Une estimation de l'exposition par voie alimentaire, chez le consommateur, aux résidus présents aux niveaux d'action dans les aliments (œufs, lait, viande, abats comestibles) issus d'animaux non cibles sera calculée à partir de l'exposition chronique (reposant sur la DJA) et l'exposition aiguë (reposant sur la DrfA, lorsque cette dernière est définie).]

[Remarques (3):

1. L'évaluation de l'exposition par voie alimentaire devrait tenir compte de l'exposition aux aliments concernés qui contiennent des résidus au niveau ou aux niveaux d'action proposés, mais aussi des autres sources d'exposition par voie alimentaire provenant de l'usage ou des usages autorisés du médicament vétérinaire (par exemple, exposition issue des LMR actuelles du Codex).
2. Une estimation des ratios résidu marqueur/résidu total préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique (M:T) peut être requise.
3. L'extrapolation des ratios M:T d'une espèce vers une espèce associée (par exemple, d'un ruminant vers un autre ruminant) semble réalisable si:
 - a) des ratios M:T identiques ou très similaires existent pour les tissus/produits de deux espèces associées;
 - b) les ratios M:T dans les tissus/produits d'une espèce associée s'élèvent à 1.
4. L'exposition par voie alimentaire reposant sur l'usage prévu du médicament vétérinaire ainsi que les résidus dans les aliments, découlant du ou des niveaux d'action proposés ne devrait pas dépasser la valeur sanitaire de référence (VSR) établie.
5. Demander au JECFA si l'exposition qui découle des résidus dans les aliments provenant de l'usage prévu du médicament vétérinaire ainsi que des résidus dans les aliments provenant du ou des niveaux d'action proposés dépasse la valeur sanitaire de référence (VSR) établie.]

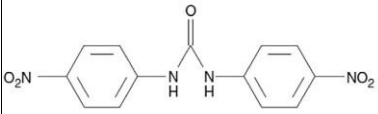
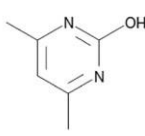
APPENDICE II

(pour information permettant d'étayer les observations sur l'appendice I)

ÉTUDE PILOTE A: ESTIMATION DES NIVEAUX D'ACTION POUR LE TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE NICARBAZINE DANS LES ŒUFS DE POULE

- 1 La nicarbazine est un coccidiostatique non ionophorique administré aux poulets de chair par le biais de leur alimentation, en vue de prévenir et maîtriser la coccidiose causée par *Eimeria* spp. La nicarbazine est un mélange équimolaire de 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC) et de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (HDP). Le DNC est également connu sous les noms de N,N'-bis-(4-nitrophényl)urée et 1,3-bis(4-nitrophényl)urée. Après ingestion orale, le complexe se dissocie en deux métabolites principaux, le DNC et la HDP. Ces deux composés sont métabolisés de manière différente et à des taux différents. Le **tableau 1** apporte une synthèse des informations sur la nicarbazine.

Tableau 1: Synthèse des informations sur la nicarbazine

Nom chimique	Mélange équimolaire de 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC) et de 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (HDP). Le DNC également connu sous le nom de N,N'-bis(4-nitrophényl)urée.
Résidu marqueur	4,4'-dinitrocarbanilide (DNC)
Structure	DNC  HDP  1 : 1 (Tarbin <i>et al.</i>, 2005)
Hydrosolubilité (20 °C)	DNC – 0,02 mg/L et HDP > 10 000 mg/L
log K _{ow}	DNC – 3,6 et HDP – 0,94 à un pH situé entre 5 et 9 (EFSA, 2003)
Animal cible	Poulets d'engraissement, dindes d'engraissement
Contenu maximal autorisé dans l'alimentation animale complète et temps de retrait	125 ppm dans l'alimentation animale, 1 jour 40-50 ppm, 0 (zéro) jour en coformulation avec des ionophores (AUS) < 125 ppm, 4 jours; > 125 ppm, 5 jours (É.-U.) 30-50 ppm, 0 jour en coformulation avec le narasin (É.-U.) 125 ppm, 1 jour (UE) 40-50 ppm, 5 jours en coformulation avec le narasin (UE)
LQ	0,02-0,1 mg/kg pour tous les tissus
DJA	0,9 mg/kg p.c. (DNC) (JECFA/94/SC, 2022)
LMR pour les poulets (de chair) (mg/kg)	AUS muscle 5, foie 35, rognons 20, graisse/peau 10, œufs 0,3 UE muscle 4, foie 15, rognons 6, graisse/peau 4 Canada muscle 4, foie 15, rognons 8, graisse/peau 4 Codex muscle 0,2, foie 0,2, rognons 0,2, graisse/peau 0,2 JECFA (2022) muscle 4, foie 15, rognons 8, graisse/peau 4 É.-U. foie 52 R.-U. (VMD) œufs 0,100 (niveau d'action différentiel)
Contenu maximal dans l'alimentation animale pour espèces non cibles (mg/kg)	Règlement (UE) n° 574/2011 de l'UE Matières premières des aliments pour animaux – 1,25 Aliments composés pour équidés, oiseaux pondeurs et poulettes destinées à la ponte (> 16 semaines) – 1,25 Autres espèces animales – 3,75 Réglementation brésilienne (MAPA, 2016) Matière premières des

	aliments pour animaux – 1,25
Contenu maximal dans les aliments provenant d'espèces non cibles (mg/kg)	Règlement (CE) 124/2009 de l'UE Denrées alimentaires d'origine animale provenant d'espèces autres que les poulets d'engraissement (mg/kg): Œufs 0,3, lait 0,005, foie 0,3, rognons 0,1, autres denrées alimentaires 0,05 Nouvelle-Zélande Œufs 0,3

2. Les poules pondeuses sont identifiées comme les animaux non cibles les plus susceptibles d'être exposés à un transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans les aliments destinés à des animaux non cibles, car les aliments pour les poulets et les poules pondeuses sont souvent préparés dans la même usine. Des données d'enquête ou de suivi des résidus sur la nicarbazine dans les œufs de volaille (**tableau 2**) ainsi que des études sur l'alimentation des poules pondeuses (**tableau 4**) fournissent des preuves de niveaux détectables de nicarbazine dans les œufs provenant de poules pondeuses nourries avec des aliments produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication. La **pièce jointe 1** dresse la synthèse des données de résidus pour la nicarbazine mesurée dans les tissus comestibles de volailles nourries avec des aliments médicamenteux contenant de la nicarbazine.
3. Plusieurs niveaux de nicarbazine dans les œufs présentant le niveau de DNC le plus élevé de 900 µg/kg (**Tableau 2**) ont été mentionnés dans les enquêtes ou suivis de résidus sur des échantillons d'œufs. Comme indiqué dans le **tableau 4**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses ont présenté des niveaux de nicarbazine dans les œufs situés entre 226 et 15 300 µg/kg. Cette variation peut s'expliquer en partie par les différences de schémas d'usage autorisé pour la nicarbazine chez les poulets de chair. Le nourrissage de poulets de chair avec des aliments contenant de la nicarbazine (sous forme de nicarbazine ou dans une coformulation avec d'autres ionophores) a entraîné des concentrations de résidus dans le foie situés entre environ 20 et 39 770 µg/kg, dans les rognons entre 230 et 5 400 µg/kg, dans le muscle entre 2 et 6560 µg/kg, et dans la peau/graisse entre < 10 et 7 750 µg/kg, selon le niveau d'alimentation, le temps de retrait et les méthodes d'analyse (**pièce jointe 1**). Les niveaux les plus élevés de nicarbazine ont été mesurés dans les œufs et le foie de volaille, puis comparés à ceux des autres tissus de volaille comestibles.
4. En ce qui concerne les sources possibles de résidus de nicarbazine dans les produits comestibles provenant de poulet, le transfert de nicarbazine vers des aliments destinés à des animaux non cibles pendant la fabrication des aliments (Cannavan *et al.*, 2000; Cannavan et Kennedy, 2000; McEvoy *et al.*, 2003) a été identifié comme une source de résidus de nicarbazine dans les œufs. Plusieurs auteurs ont aussi mis en avant l'ingestion de déjections contenant de la nicarbazine excrétée (non absorbée) comme cause possible de résidus de nicarbazine dans les tissus de poulet de chair (Cannavan et Kennedy, 2000; Kan *et al.*, 1996). Ils ont montré que les niveaux de résidu dans le foie, mais pas dans le muscle, pouvaient dépasser la concentration de 200 µg/kg dans des conditions naturelles, après utilisation d'aliments pour animaux présentant un taux de 125 mg de nicarbazine par kg.

Tableau 2: Données d'enquête ou de suivi des résidus sur la nicarbazine dans les œufs de volaille⁴

Pays	Année	Produit	LQ (mg/kg)	LMR (mg/kg)	Nombre d'échantillons testés	Échantillon positif n > LQ (n > LD)	Niveaux de résidu (µg/kg)	Niveau de résidu le plus élevé (µg/kg)	Référence
Australie	2011-2021	œuf	0,01	0,3	301	13 (28)	< 10-66	66	Données NRS (Australie)
Belgique	2005	œuf			320	13		10	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Belgique	a) 2002-2003 b) 2005	a) œuf b) volaille, œuf, lapin	a) b)	a) b)	a) b) 6	a) b)	a) 3-197 (4), > 10 (2) b) > 10	a) b)	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Croatie	2009-2011	œuf de volaille	0,00015 0,015	0,0005 0,05	a) 307 b) 275		a) 1,85 b) 21,1	a) 122,8 b) 314,4	Bilandžić <i>et al.</i> , 2013
UE	2004-2005	œuf	0,001-0,1		3 314	23			EFSA, 2008
Irlande	2002-2004	œuf de volaille			546	9	14-122	122	Danaher <i>et al.</i> , 2008
Irlande du Nord	1996-1997	œuf (190)		0,001	190	39	4-342	342	Cannavan et Kennedy, 2000
Italie	a) 2012 b) 2013 c) 2014 d) 2016 e) 2017	a) volaille, ovin, œuf b) volaille, œuf c) volaille, œuf d) volaille, œuf e) volaille, œuf	0,001 LQ		a) 49 (28, 1, 20) b) 49 (31, 18) c) 80 (33, 47) d) 58 (34, 24) e) 46 (34, 12)	a) 4 b) 9 c) 14 d) 20 d) 13	a) 1,4-96 b) 12-21 c) 13-238 d) 13-516 e) 1-321	a) 96 b) 21 c) 238 d) 516 e) 321	Roila <i>et al.</i> , 2019
R.-U.	1995-2004	œuf de poule			2 178	123	> 10 DNC	900	VMD (R.-U.), 1995-2004 EFSA, 2018
R.-U.	2007	œuf		0,025	234	2	40, 60	60	R.-U., 2007

⁴ La nicarbazine est autorisée dans l'Union européenne et en Australie pour un usage chez les poulets de chair, mais elle n'est pas approuvée pour les poules pondeuses. Les résidus dans les œufs sont supposés provenir d'un transfert.

Présence de nicarbazine dans les œufs en raison d'un transfert inévitable et accidentel dans l'alimentation animale

Étape 1. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux

Option 1

5. Un taux approuvé maximal de 125 mg/kg dans les aliments destinés aux poulets de chair est examiné dans le cadre de la proposition de niveaux d'action dans les œufs provenant de poules pondeuses, qui s'appuie sur des taux de transfert hypothétiques. Le transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses à un niveau hypothétique d'un pour cent du niveau maximal autorisé de 125 mg/kg pour les poulets de chair entraînerait des niveaux de transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses de 1,25 mg/kg.

Option 2

6. Le tableau 3 dresse la synthèse des niveaux de transfert de nicarbazine dans les aliments non médicamenteux pour animaux pendant la fabrication d'aliments médicamenteux pour animaux. Les études contrôlées de Martinez *et al.* (2018) sur des usines de fabrication d'aliments ont démontré qu'après la fabrication d'aliments pour animaux présentant un taux de nicarbazine de 125 mg/kg et de procédures de nettoyage et de rinçage (représentant de bonnes pratiques de fabrication), des niveaux de transfert allant jusqu'à 2,2 mg/kg ont été détectés dans des aliments non médicamenteux. Cette étude a comparé plusieurs procédures de rinçage visant à réduire les niveaux de transfert dans les aliments non médicamenteux pour animaux. Les chercheurs ont déclaré que, en raison du potentiel électrostatique élevé de la nicarbazine, cette dernière tend à s'accrocher aux parois de la poubelle, où les conditions d'humidité et les conditions environnementales pouvaient aussi jouer un rôle dans l'adhérence aux parois.

Tableau 3: Niveaux de transfert de la nicarbazine dans les aliments non médicamenteux pour animaux pendant la fabrication d'aliments médicamenteux pour animaux

Niveau dans les aliments médicamenteux pour animaux (mg/kg)	Procédure de rinçage	Niveau dans le produit de rinçage (mg/kg)	Niveau dans les aliments non médicamenteux (mg/kg)	Référence
125	Cinq traitements 2,5, 5, 10, 15 et 20 % de la capacité totale du mélangeur (mélangeur vertical Forberg à pales d'une capacité de 454,5 kg)	19,2 14,8 12,0 6,5 5,6	1,8 2,1 2,2 1,4 1,5	Martinez <i>et al.</i> , 2018
125	Trois lots de nettoyage séquentiels de 3 tonnes, échantillonnage avant agglomération et à un point donné après agglomération		Avant agglomération (première tonne usinée) – 3,4 ± 0,26 Après agglomération (après 8 tonnes) – 7,2 ± 1,29	McEvoy <i>et al.</i> , 2003

7. Une autre étude (McEvoy *et al.*, 2003) a montré que les lots d'aliments pour animaux produits après l'intégration prévue de nicarbazine dans les aliments pour animaux présentaient des niveaux de transfert de l'ordre de 8,49 mg/kg dans les aliments suivants. Une étude portant sur des usines allemandes d'aliments pour animaux (n ≈ 450) a observé des niveaux de transfert inférieurs à quatre pour cent dans plus de la moitié des usines de production examinées (W. Strauch, 2002, provenant de l'EFSA, 2008). Une autre étude sur les entreprises belges de fabrication d'aliments composés pour animaux a présenté le même niveau de transfert dans les aliments agglomérés pour animaux, tandis que les farines pour animaux présentaient un niveau de transfert inférieur à cinq pour cent (EFSA, 2008).

Des études sur le transfert dans les aliments pour animaux, menées en Italie en 2015 et en 2017, ont indiqué un taux de 0,1-0,8 mg/kg de nicarbazine dans les aliments non médicamenteux destinés aux volailles (Roila *et al.*, 2019). En 2006, la République tchèque a fait état de 43,5 mg/kg de nicarbazine dans un échantillon de prémélange non médicamenteux destiné aux porcs parmi 254 échantillons de divers produits d'alimentation animale (EFSA, 2008). Des données sur les résidus de nicarbazine provenant d'une étude italienne de 2010-2012 sur les aliments non médicamenteux pour animaux a montré un niveau de transfert le plus élevé de 0,46 mg/kg (Moretti *et al.*, 2013), tandis qu'une autre enquête

portant sur les aliments fabriqués dans des usines d'aliments pour animaux ou des élevages en Italie entre 2010 et 2017 a présenté des résidus de nicarbazine s'élevant à 1,46 mg/kg (Annunziata *et al.*, 2018). La nicarbazine est autorisée dans l'Union européenne et en Australie pour un usage chez les poulets de chair, mais elle n'est pas approuvée pour les poules pondeuses. Les résidus dans les œufs sont donc supposés provenir d'un transfert.

8. «Les réglementations CGMP exigent que les fabricants d'aliments médicamenteux pour animaux utilisent une ou plusieurs procédures de nettoyage approuvées, comme le nettoyage, le séquençement ou le rinçage pour éviter toute contamination préjudiciable à la santé par le biais d'un transfert de médicament vétérinaire (Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques, Département de la santé et des services sociaux, 1976). Le nettoyage minutieux des équipements de fabrication des aliments pour animaux est considéré comme la procédure de nettoyage la plus efficace. Cependant, compte tenu de la nature chronophage de la procédure et du temps d'immobilisation requis, le séquençement et le rinçage sont les procédures les plus couramment utilisées dans le secteur de l'alimentation animale.» [...] «En ce qui concerne le rinçage, le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques recommande d'utiliser entre 50 et 100 g/kg de la capacité totale du mélangeur pour le rinçage.» (Martinez *et al.*, 2018).
9. Selon l'étude contrôlée de Martinez *et al.* (2018) sur les usines d'aliments pour animaux, dans des conditions pratiques (après un nettoyage et un rinçage représentant les BPF), un niveau maximal de 2,2 mg/kg de nicarbazine serait attendu dans les aliments non médicamenteux pour animaux, compte tenu du transfert inévitable et accidentel de la nicarbazine dans des aliments destinés à des animaux non cibles.

Étape 2. Estimations de niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires d'origine animale

a) Calcul du TF pour les œufs

10. Comme indiqué dans le **tableau 4**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses ont permis d'évaluer le potentiel de résidus transférés des aliments pour animaux vers les œufs. Le DNC est principalement contenu dans le jaune d'œuf, tandis que la HDP se trouve surtout dans l'albumine (Cannavan *et al.*, 2000; Mortier *et al.*, 2005). Le DNC est le résidu marqueur de la nicarbazine. Dans l'œuf entier, les résidus s'élevaient à 226 µg/kg pour une alimentation à 1 mg/kg (Oishi et Oda, 1989), 7,69 µg/kg pour une alimentation à 0,2 mg/kg, 17,96 µg/kg pour une alimentation à 0,4 mg/kg, 64,10 µg/kg pour une alimentation à 1,3 mg/kg, 192,3 µg/kg pour une alimentation à 3,8 mg/kg et 631 µg/kg pour une alimentation à 12,1 mg/kg (Cannavan *et al.*, 2000), 300 µg/kg pour une alimentation à mg/kg et 6 500 µg/kg pour une alimentation à 40 mg/kg (Mortier *et al.*, 2005), 10 000 µg/kg pour une alimentation à 200 mg/kg (Nose *et al.*, 1982) et 15 300 µg/kg pour une alimentation à 147 mg/kg (Johnston *et al.*, 2001).
11. D'après le **Tableau 4**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses nourries uniquement avec des aliments contenant des taux de nicarbazine à des niveaux proches du niveau de transfert de 2,2 mg/kg ont permis d'évaluer le potentiel de transfert des médicaments vétérinaires des aliments pour animaux vers les œufs (Cannavan *et al.*, 2000; Mortier *et al.*, 2005). Comme résumé dans le **tableau 4**, les TF pour les œufs s'élèvent à 0,051 et 0,150, soit un TF médian de **0,10** (l'étude de Nose *et al.*, 1982 n'a pas été utilisée, car des problèmes ont été observés concernant la santé animale, et l'étude d'Oishi et Oda *et al.*, 1989 a été exclue, car elle n'indiquait pas si les valeurs de nicarbazine étaient mesurées sous la forme de DNC).

Tableau 4: Compilation des études sur le nourrissage de volailles pondeuses au moyen d'aliments contenant de la nicarbazine

Espèce	Niveau dans l'aliment (mg/kg)	Durée (jours)	LD (mg/kg)	LQ (mg/kg)	Résidu suivi	Niveau de résidu dans les œufs (µg/kg)	TF _{œuf}	Référence
Poules pondeuses*	2 40	14	NS	0,001 CCα 0,012 CCβ	DNC	300 6 500	0,150 0,162	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Poules pondeuses	200	14	NS	NS	DNC	10 000	0,05 ^C	Nose <i>et al.</i> , 1982
Poules pondeuses	1,0 0,5 0,1 0,05	10	0,010	NS	DNC	226 - - -	0,226	Oishi et Oda, 1989
Poules pondeuses*	0,2 0,4 1,3 3,8 12,1	16	0,0003	0,001	DNC	7,69 17,96 64,10 192,3 631	0,038 ^D 0,045 ^D 0,050 ^D 0,051 ^D 0,052	Cannavan <i>et al.</i> , 2000

Poules pondeuses	34,9 54,2 92,5 147	14	0,035 ^A	0,117 ^B	DNC	4 300 9 400 13 900 15 300	0,123 0,173 0,150 0,104	Johnston <i>et al.</i> , 2001
---------------------	-----------------------------	----	--------------------	--------------------	-----	------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

*Études sur l'alimentation utilisées pour calculer les TF NS: non spécifié.

^A LD = $3 \times S/B$ (Primus *et al.*, 2003)

^B LQ = $10 \times S/B$

^C Ponte interrompue après 7 jours d'administration, reprise après 12 jours d'aliments non médicamenteux.

^D Les TF ont été calculés en appliquant l'équation $Y = 0,0195x + 0,05$, d'après Mortier *et al.*, 2005

b) Calcul du niveau de transfert des médicaments vétérinaires anticipé dans les œufs

Option 1

12. Compte tenu du transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses à un pour cent et supposant un facteur de transfert médian de 0,10, le niveau de résidu de nicarbazine attendu dans les œufs avec un taux de transfert d'un pour cent s'élèverait à 125 µg/kg (TF_{œuf} x niveau de résidu dans les aliments pour animaux = 0,10 x 125 mg/kg d'aliments pour animaux x 1 %).
13. Cannavan *et al.* (2000) ont montré une relation linéaire entre l'ingestion d'aliments contenant de la nicarbazine et les niveaux de DNC dans les œufs, qui pourrait être décrite par l'équation ci-après. En outre, ils ont démontré que les niveaux de nicarbazine supérieurs à 2 mg/kg dans les aliments pour animaux entraînaient des niveaux de DNC dans les œufs supérieurs au niveau d'action différentiel britannique de 100 µg/kg.

Nicarbazine dans les aliments pour animaux (mg/kg) = 0,0195 × résidus de DNC dans l'œuf entier (µg/kg) + 0,05

donc

résidus de DNC dans l'œuf entier (µg/kg) = (nicarbazine dans les aliments (mg/kg) - 0,05)/0,0195

14. Selon l'équation ci-avant, les résidus de DNC dans les œufs s'élevant à 61,5 µg/kg seraient anticipés à un transfert dans l'alimentation animale d'un pour cent du niveau maximal autorisé de 125 mg/kg.

Option 2

15. D'après des études portant sur les usines d'aliments pour animaux dans des conditions pratiques, le transfert maximal de nicarbazine dans des aliments non médicamenteux pour animaux s'élève à 2.2 mg/kg (Martinez *et al.*, 2018). Ainsi, le niveau de résidu de nicarbazine attendu dans l'œuf serait de 220 µg/kg (TF_{œuf} × niveau de résidu dans les aliments pour animaux = 0,10 × 2.2 mg/kg d'aliments pour animaux).

Étape 3. Niveaux d'action

16. Le tableau 5 récapitule les niveaux de résidu de nicarbazine anticipés dans les œufs calculés à partir du TF médian, en supposant un taux de transfert hypothétique d'un pour cent (option 1) et à la concentration maximale dans les aliments pour animaux indiqués dans des études sur des usines d'aliments pour animaux (option 2). Le niveau de résidu de nicarbazine dans les œufs à un niveau hypothétique de transfert d'un pour cent serait de 125 µg/kg (option 1). À un niveau de transfert de 2,2 mg/kg dans les aliments pour animaux, il serait de 220 µg/kg (option 2).

Tableau 5: Synthèse des niveaux de résidu anticipés dans les œufs de poule

Produit	TF	Niveau de résidu anticipé (µg/kg)	
		Option 1	Option 2
		1 % (1,25 mg/kg d'aliments pour animaux)	2,2 mg/kg d'aliments pour animaux
Œuf	0,10	125	220

17. Dans l'exemple actuel, le niveau de résidu de nicarbazine anticipé de 220 µg/kg a été choisi comme valeur à utiliser dans l'évaluation de l'exposition humaine reposant sur des données relatives aux usines d'aliments pour animaux (**option 2**) au lieu du niveau de transfert par défaut le plus prudent d'un pour cent.
18. **Si aucune donnée ne démontre la quantité de médicaments vétérinaires transférée de manière inévitable et accidentelle dans les aliments pour animaux après les étapes d'atténuation, une discussion sera nécessaire pour déterminer si le CCRVDF doit se pencher sur l'établissement de niveaux d'action.**

Étape 4. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains

19. Sachant que le JECFA est le Comité approprié pour effectuer l'**étape 4** (Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains), l'exposition par voie alimentaire aux résidus de nicarbazine dans les aliments résultant d'un transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans les aliments destinés aux animaux non cibles, dans cette étude pilote, a été évaluée avec prudence à l'aide de la valeur AJMT (apport journalier maximum théorique) du JECFA.
20. Le rapport 2022 du JECFA a établi une DJA de 900 µg/kg p.c. (DNC) reposant sur les effets toxicologiques (JECFA/94/SC). Compte tenu de l'usage prévu chez les poulets de chair examiné par la réunion 2022 du JECFA, des résidus de DNC afférents dans le muscle, les abats et la peau avec graisse de poulet, avec un temps d'attente de 24 heures et avec une alimentation affichant un taux de 125 mg/kg, l'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) la plus élevée pour les nourrissons et les jeunes enfants réalisée par le JECFA en 2022 s'élevait à 210 µg/kg p.c. par jour, ce qui représentait vingt-trois pour cent de la limite supérieure de la DJA de 900 µg/kg p.c.
21. Pour les résidus de transfert attendus dans les œufs, une évaluation de l'exposition par voie alimentaire s'est fondée sur le niveau de résidu de nicarbazine de 220 µg/kg dans les œufs, un facteur de consommation des aliments de 100 g d'œufs et une DJA de 900 µg/kg p.c./jour (**tableau 6**).
22. Étant donné qu'aucun ratio résidu marqueur/résidu total (M:T) n'est disponible pour les œufs, le ratio M:T le plus bas identifié par le JECFA dans l'espèce animale cible (rognons – 0,25) a été utilisé pour effectuer l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains.

Tableau 6: Estimation de l'exposition par voie alimentaire des résidus de nicarbazine (DNC) dans les œufs de poule à l'aide de l'approche AJMT du JECFA

Produit	Consommation quotidienne (g)	Niveau de résidu anticipé (µg/kg)	M:T	AJMT (mg)
Œuf	100	220	0,25	0,088
AJMT en tant que pourcentage de DJA				0,16 %

Estimation de l'exposition par voie alimentaire (AJMT) = 0,088 mg ÷ 60 kg personne/jour

= 0,00147 mg/kg p.c./jour

= 0,00147 mg/kg p.c./jour ÷ 0,9 mg/kg p.c./jour × 100 %

= 0,16 % de la DJA

23. Les estimations d'exposition par voie alimentaire pour les résidus de nicarbazine dans les œufs provenant d'animaux non cibles représentent 0,16 % de la DJA. Par conséquent, on peut considérer qu'il n'existe pas de risque appréciable pour la santé du consommateur en lien avec la consommation d'œufs provenant de poules pondeuses et nourries avec des aliments affichant un niveau de transfert allant jusqu'à 2,2 mg/kg, quelles que soient les autres sources d'exposition par voie alimentaire.
24. Il est également possible de demander l'avis du JECFA concernant une estimation du ratio M:T approprié pour les œufs, reposant sur les ratios M:T établis dans l'espèce animale cible, grâce à l'application de facteurs de sécurité sanitaire, si nécessaire.
25. Dans cette étude pilote un niveau d'action de 0,220 mg/kg pour la nicarbazine dans les œufs provenant de poules pondeuses considérées comme des animaux non cibles est proposé afin de tenir compte de la présence de nicarbazine résultant d'un transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans l'alimentation animale (tableau 7). Cette proposition s'aligne sur des limites similaires établies par l'UE et la Nouvelle-Zélande pour la nicarbazine dans les œufs (0,220 mg/kg).

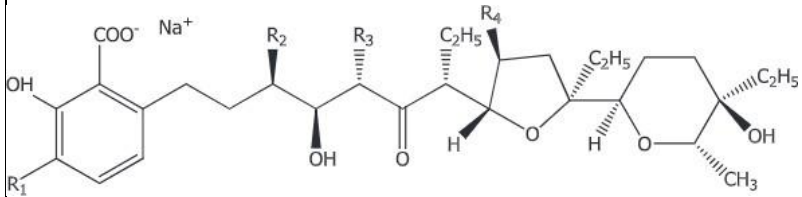
Tableau 7: Niveau d'action proposé pour la nicarbazine dans les œufs de poule

Produit	Niveau d'action proposé (mg/kg)	[Pour comparaison] Contenu maximal (mg/kg)
Œuf	0,220	0,3 (UE) 0,3 (Nouvelle-Zélande)
Résidu marqueur – 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC)		

ÉTUDE PILOTE B: ESTIMATION DES NIVEAUX D'ACTION POUR LE TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE LASALOCIDE DANS LES ŒUFS DE POULE

26. Le lasalocide sodium (dénommé «lasalocide» ci-après) est un polyéther ionophore de l'acide monocarboxylique produit par fermentation d'une souche de *Streptomyces*. Il est employé pour maîtriser la coccidiose chez les poulets d'élevage, les poulettes destinées à la ponte, les dindes et des espèces aviaires secondaires (EFSA, 2017). Le **tableau 8** propose une synthèse des informations sur le lasalocide.
27. Les poules pondeuses sont identifiées comme les animaux non cibles les plus susceptibles d'être exposés à un transfert inévitable et accidentel de lasalocide dans les aliments destinés à des animaux non cibles, car les aliments pour les poulets de chair et les poules pondeuses sont souvent préparés dans la même usine. Des données d'enquête ou de suivi des résidus sur le lasalocide dans les œufs de volaille (**tableau 9**) ainsi que des études sur l'alimentation des poules pondeuses (**tableau 11**) fournissent des preuves de niveaux détectables de lasalocide dans les œufs provenant de poules pondeuses nourries avec des aliments produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication. La **pièce jointe 2** dresse la synthèse des données sur les résidus pour le lasalocide mesuré dans les tissus comestibles de volailles nourries avec des aliments médicamenteux contenant du lasalocide.
28. Le lasalocide est classé comme l'ionophore le plus puissant par la quantité de résidus inévitables qu'il laisse dans les œufs (Olejnik *et al.*, 2014; Anadon et Martinez-Larranaga, 2014). Cela tient au fait que les œufs constituent une voie d'excrétion majeure des résidus de lasalocide chez les poules pondeuses. C'est pourquoi, même de faibles niveaux de lasalocide dans les aliments, provenant d'un transfert inévitable et accidentel, peuvent entraîner une accumulation de résidus en concentration raisonnablement élevée dans les œufs (Wong et Roxburgh, 2010; Kennedy *et al.*, 1996; Vandenberghe *et al.*, 2012).
29. Plusieurs niveaux de lasalocide ont été mentionnés dans les enquêtes et suivis de résidus sur des œufs (< 1-3 450 µg/kg) (**tableau 9**). Comme indiqué dans le **tableau 11**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses ont présenté des niveaux de lasalocide dans l'œuf entier situés entre 6,36 et 12 000 µg/kg. Cette variation s'explique vraisemblablement par la concentration de lasalocide intégrée dans les aliments pour animaux dans le cadre de chaque étude, étant donné qu'il a été démontré que le dépôt de lasalocide dans l'œuf avait une relation presque linéaire avec sa concentration dans les aliments pour animaux (EFSA, 2007).
30. En ce qui concerne les sources possibles de résidus de lasalocide dans les produits comestibles provenant de poulet, le transfert de lasalocide vers des aliments destinés à des animaux non cibles pendant la fabrication a été identifié comme une source de résidus de lasalocide dans les œufs (Kennedy *et al.*, 1996; Vandenberghe *et al.*, 2012). Même si toutes les mesures préventives sont respectées, telles que le recours aux lots de rinçage, la contamination croisée des résidus est inévitable dans des conditions pratiques (EFSA, 2007). De plus, le lasalocide est un composé très poussiéreux qui peut facilement contaminer les aliments pour animaux au cours du processus de fabrication (Rokka *et al.*, 2013).

Tableau 8: Synthèse des informations sur le lasalocide

Nom chimique	Lasalocide sodium
Résidu marqueur	Lasalocide A
Structure	 (EFSA, 2017)
Hydrosolubilité (20 °C)	1 060 mg/L (EFSA, 2017)
log K_{ow}	2,3 (EFSA, 2017)
Animal cible	Poulets d'élevage, poulettes destinées à la ponte, dindes d'élevage

Contenu maximal autorisé dans l'alimentation animale complète et temps de retrait	100 mg/kg (poulets de chair et dindes; Canada) – zéro jour (viande) 75-125 mg/kg (poulets de chair et dindes; États-Unis d'Amérique) – zéro jour (viande) 75-125 mg/kg (dindes; Royaume-Uni) – 5 jours (viande) 75-100 mg/kg – (poulets de chair et poulettes de remplacement; Australie) – 3 jours (viande) et 14 jours (œuf) 90-125 mg/g – (dindes; Australie) – zéro jour (viande) 75-100 mg/kg – (poulets de chair et poulettes de remplacement; Nouvelle-Zélande) – zéro jour (viande) et 14 jours (œuf) 90-125 mg/g – (dindes; Nouvelle-Zélande) – zéro jour (viande)
LQ	5 µg/kg dans tous les tissus
DJA	0-5 µg/kg p.c./jour (JECFA/78/SC, 2013)
LMR pour les poulets (poulets de chair/poulettes pondeuses) (mg/kg)	AUS graisse/peau 0,6, rognons 0,7, foie 1,2, muscle 0,4, œufs 0,05 Canada rognons 0,4, foie 0,4 muscle 0,1, peau/graisse 0,4 Codex muscle 0,4, foie 1,2, rognons 0,6, peau/graisse 0,6 UE muscle 0,06, peau/graisse 0,3, foie 0,3, rognons 0,15, œufs 0,15 R.-U. VMD muscle 0,06, foie 0,3, rognons 0,15, peau/graisse 0,3, œufs 0,1 É.-U. peau/graisse 1,2, foie 0,4
Contenu maximal dans l'alimentation animale pour espèces non cibles (mg/kg)	Règlement (UE) n° 574/2011 de l'UE Matières premières des aliments pour animaux – 1,25 Aliments composés pour chiens, veaux, lapins, équidés, animaux laitiers, oiseaux pondeurs, dindes (> 16 semaines) et poulettes destinées à la ponte (> 16 semaines) – 1,25 Aliments composés pour poulets d'engraissement, poulettes destinées à la ponte (< 16 semaines) et dindes (< 16 semaines) pendant la période précédant l'abattage, au cours de laquelle l'utilisation de lasalocide sodium est interdite (aliments de retrait) – 1,25 Autres espèces animales – 3,75
Contenu maximal dans les aliments provenant d'espèces non cibles (mg/kg)	Règlement (UE) n° 610/2012 de l'UE Denrées alimentaires d'origine animale provenant d'espèces autres que la volaille et les bovins: Lait – 0,001 Foie – 0,05 Rognons – 0,02 Autres aliments – 0,005

Tableau 9: Enquête ou suivi des résidus sur le lasalocide dans les œufs de volaille

Pays	Année	Produit	LQ (mg/kg)	LMR (mg/kg)	Nombre d'échantillons testés	Échantillon positif n > LQ (n > LD)	Niveaux de résidu (µg/kg)	Niveau de résidu le plus élevé (µg/kg)	Référence
Australie	2021-2022	Œuf entier	Limite de notification (LDN) – 0,01	0,05	30	1	> LOR à ≤ ½ LMR	NS	NRS, 2021-2022
UE	2005	Œufs	CCα = 0,001	LMR NS AL – 0,01 (Agence belge des aliments)	320	24	< 1-49	49	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Irlande (du Nord)	1994	Œufs	0,001	-	161	107	0,3-129	129	Kennedy <i>et al.</i> , 1996; Kennedy <i>et al.</i> , 1998
Irlande (du Nord)	1995	Œufs	0,001	-	220	45 (= 220*0,205)	< 1 à > 10	NS	Kennedy <i>et al.</i> , 1998
Belgique	2004	Œufs	-	-	190	-	4-90	90	Mortier <i>et al.</i> , 2005
R.-U.	1995- 2005	Œufs	-	0,01	2 855	138	< 2-3 450	3 450	EFSA, 2007
Italie	2012 2013 2014 2015 2016 2017	Œufs	0,001	-	353 échantillons de tissus animaux et d'œufs	2 - 1 4 (2) 1 -	1,5-2,0 - 1,2 2,8-1 002 26 -	1 002	Roila <i>et al.</i> , 2019
R.-U.	1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007	Œufs	-	0,002 ^a 0,002 0,002 0,002 0,04 0,05 0,05 0,05 0,05 0,15	221 208 212 222 280 275 283 294 249 218	5 21 20 12 18 33. 8 4 4 0	< 1-3 500	3 500	Wong et Roxburgh, 2010

NS: non spécifié. AL:

Niveau d'action.

^a Définie en tant que niveau d'action ou limite maximale de résidus pour chaque année spécifique.

Présence de lasalocide dans les œufs en raison d'un transfert inévitable et accidentel dans l'alimentation animale

Étape 1. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux

Option 1

31. Un taux approuvé maximal de 125 mg de lasalocide/kg dans les aliments destinés aux poulets de chair est examiné dans le cadre de la proposition de niveaux d'action dans les œufs provenant de poules pondeuses, qui s'appuie sur des taux de transfert hypothétiques. Le transfert de lasalocide dans les aliments destinés aux poules pondeuses à un niveau hypothétique d'un pour cent du niveau maximal autorisé de 125 mg de lasalocide/kg pour les poulets de chair entraînerait des niveaux de transfert de lasalocide dans les aliments destinés aux poules pondeuses de 1,25 mg/kg.

Option 2

32. Le tableau 10 dresse la synthèse des niveaux de transfert de lasalocide dans les aliments non médicamenteux pour animaux pendant la fabrication d'aliments médicamenteux pour animaux, comme indiqué par Kennedy *et al.* (1996, 1998). D'après une étude (Kennedy *et al.*, 1996) une usine d'aliments pour animaux a préparé un lot de quatre tonnes de farine de croissance médicamenteuse pour dindes à l'aide d'un prémélange de lasalocide en poudre afin d'obtenir une concentration thérapeutique de 100 mg de lasalocide/kg d'aliments destinés aux animaux. Le niveau de transfert de lasalocide a été évalué dans les neuf lots suivants d'aliments non médicamenteux. Le premier lot d'aliments non médicamenteux contenait 6 mg de lasalocide/kg d'aliments destinés aux animaux, tandis que le neuvième lot d'aliments non médicamenteux contenait une concentration de lasalocide comprise entre 0,5 et 1 mg/kg. Une expérience similaire a permis de mesurer la contamination croisée de lots successifs de prémélanges non médicamenteux par du lasalocide provenant d'un prémélange médicamenteux, et seul le premier lot de prémélange non médicamenteux contenait un niveau appréciable de lasalocide (niveau non indiqué) (Kennedy *et al.*, 1996).
33. Lors d'une deuxième étude menée par Kennedy *et al.* (1998), le transfert de lasalocide dans des aliments non médicamenteux a été évalué après la fabrication d'aliments médicamenteux (100 mg de lasalocide/kg d'aliments) à l'aide d'un prémélange de lasalocide en granules. La présence de lasalocide est restée détectable dans les quatre premiers lots d'aliments non médicamenteux, mais ne l'était plus dans les cinq lots suivants. En comparaison avec les résultats de l'étude réalisée par Kennedy *et al.* en 1996, l'ampleur du transfert dans des aliments non médicamenteux a été sensiblement réduite par l'utilisation du prémélange en granules pour la fabrication des aliments médicamenteux.
34. Aucune des deux études ci-avant ne mentionne la mise en œuvre d'étapes d'atténuation, représentant de bonnes pratiques de fabrication.

Tableau 10: Niveaux de transfert du lasalocide dans les aliments non médicamenteux pour animaux pendant la fabrication d'aliments médicamenteux pour animaux

Niveau dans les aliments médicamenteux pour animaux (mg/kg)	Procédure de rinçage	Niveau dans le produit de rinçage (mg/kg)	Niveau dans les aliments non médicamenteux (mg/kg)	Référence
100	-	-	Lot un – 6 Lot neuf – 0,5-1	Kennedy <i>et al.</i> , 1996
100	-	-	Lot 1 – 3,2 Lot 4 – 0,25	Kennedy <i>et al.</i> , 1998

35. Une étude portant sur des usines allemandes d'aliments pour animaux (n ≈ 450) a observé des niveaux de transfert inférieurs à quatre pour cent dans plus de la moitié des usines de production examinées (W. Strauch, 2002, provenant de l'EFSA, 2007). Une autre étude sur les entreprises belges de fabrication d'aliments composés pour animaux a présenté le même niveau de transfert dans les aliments agglomérés pour animaux, tandis que les farines pour animaux présentaient un niveau de transfert inférieur à cinq pour cent (EFSA, 2007). Des études sur le transfert dans les aliments pour animaux, menées en Italie de 2012 à 2017, ont indiqué un taux de 0,1-5,9 mg/kg lasalocide dans les aliments non médicamenteux destinés aux volailles (Roila *et al.*, 2019). Une usine suisse produisant des aliments destinés aux poulets d'engraissement et de la farine pour poules pondeuses a mis en évidence qu'un passage de production sans ajout de lasalocide ne suffisait pas à réduire la teneur en lasalocide de la farine pour poules pondeuses en dessous de 30 µg/kg (Noser *et al.*, 2006).
36. En 2007, sur demande de la Commission européenne, le groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire a été invité à émettre un avis scientifique sur la contamination croisée des aliments pour animaux non cibles par le lasalocide, dont l'utilisation est autorisée en tant qu'additif pour l'alimentation animale. La

République tchèque a analysé 254 échantillons de matières premières pour aliments destinés à des animaux non cibles en 2006. Un échantillon positif, un aliment complet pour porcins, contenait 8,41 mg de lasalocide/kg d'aliment (EFSA, 2007). Le Royaume du Danemark a fait état de l'analyse de 111 échantillons d'aliments destinés à des espèces non cibles, prélevés entre 2004 et 2007, et a trouvé un échantillon positif contenant 0,26 mg de lasalocide/kg d'aliments pour animaux (EFSA, 2007). Les informations provenant du Système d'alerte rapide pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (RASFF) entre avril 2002 et avril 2006 ont révélé neuf cas d'aliments destinés à des espèces animales non cibles qui contenaient du lasalocide. Les quantités détectées étaient comprises entre 0,003 et 12,07 mg de lasalocide/kg d'aliments pour animaux, avec une valeur aberrante correspondant à 64,6 mg/kg d'aliments pour animaux. Cette dernière est vraisemblablement due à une contamination accidentelle (EFSA, 2007).

37. D'après l'étude sur les usines de fabrication d'aliments pour animaux menée par Kennedy *et al.* en 1998, une concentration maximale de lasalocide de 3,2 mg/kg peut être attendue dans les aliments pour animaux non médicamenteux. Toutefois, il n'est pas certain que des étapes d'atténuation représentant les BPF aient été mises en place au cours de cette étude. En effet, «les réglementations CGMP exigent que les fabricants d'aliments médicamenteux pour animaux utilisent une ou plusieurs procédures de nettoyage approuvées, comme le nettoyage, le séquençement ou le rinçage pour éviter toute contamination préjudiciable à la santé par le biais d'un transfert de médicament vétérinaire (Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques, Département de la santé et des services sociaux, 1976). Le nettoyage minutieux des équipements de fabrication des aliments pour animaux est considéré comme la procédure de nettoyage la plus efficace. Cependant, compte tenu de la nature chronophage de la procédure et du temps d'immobilisation requis, le séquençement et le rinçage sont les procédures les plus couramment utilisées dans le secteur de l'alimentation animale.» [...] «En ce qui concerne le rinçage, le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques recommande d'utiliser entre 50 et 100 g/kg de la capacité totale du mélangeur pour le rinçage.» (Martinez *et al.*, 2018). Par conséquent, le niveau d'exposition anticipé pour les animaux non cibles n'a pas pu être estimé.

Étape 2. Estimations de niveaux de résidu anticipés dans les aliments d'origine animale

a) Calcul du TF pour les œufs

38. Comme indiqué dans le **tableau 11**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses ont permis d'évaluer le potentiel de résidus transférés des aliments pour animaux vers les œufs. Le lasalocide A est le résidu marqueur du lasalocide. Lors de l'étude réalisée par Kennedy *et al.* (1996), les résidus dans les œufs entiers ont été évalués à l'aide de l'équation suivante:

Concentration dans les œufs (µg/kg) = 63,6 x concentration dans l'aliment pour animaux (mg de lasalocide/kg d'aliment pour animaux)
39. Dans l'œuf entier, la concentration de résidus s'élevait à 6,36 µg/kg pour une alimentation à 0,1 mg/kg, 19,08 µg/kg pour une alimentation à 0,3 mg/kg, 31,8 µg/kg pour une alimentation à 0,5 mg/kg, 63,6 µg/kg pour une alimentation à 1,0 mg/kg et 318 µg/kg pour une alimentation à 5,0 mg/kg (Kennedy *et al.*, 1996), 370 µg/kg pour une alimentation à 3,125 mg/kg, 780 µg/kg pour une alimentation à 6,25 mg/kg et 1 410 µg/kg pour une alimentation à 12,5 mg/kg (Vandenberge *et al.*, 2012), 11 000-12 000 µg/kg pour une alimentation à 125 mg/kg (EMA, 2006) et 2 µg/kg pour une alimentation à 1 mg/kg (Rokka *et al.*, 2005).
40. L'absence de données adéquates ne permettant pas d'établir avec certitude qu'un transfert inévitable et accidentel de lasalocide se produirait à un niveau supérieur à un pour cent de la dose maximale autorisée, un transfert hypothétique par défaut d'un pour cent (1,25 mg/kg) a été examiné. D'après le **tableau 11**, des études sur l'alimentation des poules pondeuses nourries uniquement avec des aliments contenant des taux de lasalocide à des niveaux proches du niveau de transfert de 1,25 mg/kg ont permis d'évaluer le potentiel de transfert des médicaments vétérinaires des aliments pour animaux vers les œufs (Kennedy *et al.*, 1996; Vandenberge *et al.*, 2012).
41. Comme résumé dans le **tableau 11**, les TF pour les œufs s'élèvent à 0,0636 et 0,118, soit un TF médian de 0,0908. Le TF déterminé par Rokka *et al.* (2005) a été exclu, car il ne mentionnait pas la concentration de lasalocide dans l'œuf entier, mais uniquement dans le jaune d'œuf. L'étude de l'EMA (2006) a été exclue, car les poules pondeuses recevaient une concentration thérapeutique de lasalocide dans leur alimentation. Cela pourrait donc entraîner une surestimation du TF.

Tableau 11: Compilation des études sur le nourrissage de volailles pondeuses au moyen d'aliments contenant du lasalocide

Espèce	Niveau dans l'aliment (mg/kg)	Durée (jours)	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)	Résidu suivi	Niveau de résidu dans les œufs (µg/kg)	TF _{œuf}	Référence
Poules pondeuses*, ^a	0,1 0,3 0,5 1,0 5,0	16	0,3	1,0	Lasalocide A	6,36 19,08 31,8 63,6 318	0,0636	Kennedy <i>et al.</i> , 1996
Poules pondeuses*, ^a	3,125 6,25 12,5	Période de déplétion 14j + 17j	-	2	Lasalocide A	370 (j16) 780 (j11) 1 410 (j14)	0,118 0,125 0,113	Vandenberghe <i>et al.</i> , 2012
Poules pondeuses	125	12	0,093	10	Lasalocide A	11 000-12 000 (œuf entier; résidu total) 291 (blanc d'œuf) 32 500 (jaune d'œuf)	0,088-0,096	EMA, 2006
Poules pondeuses	1,0	21	CCB – 2,0		Lasalocide A	2,0 (jaune d'œuf)	0,002	Rokka <i>et al.</i> , 2005

* La concentration maximale de résidus a été utilisée pour déterminer le niveau de résidus dans les œufs.

^a Études sur l'alimentation utilisées pour calculer les TF.

NS: non spécifié.

b) Calcul du niveau de transfert des médicaments vétérinaires anticipé dans les œufs

Option 1

42. Compte tenu du transfert de lasalocide dans les aliments destinés aux poules pondeuses à un pour cent et supposant un facteur de transfert médian de 0,0908, le niveau de résidu de lasalocide attendu dans les œufs s'élèverait à 113,5 µg/kg (TF_{œuf} x niveau de résidu dans les aliments pour animaux = 0,0908 x 125 mg/kg d'aliments pour animaux x 1 %).

Option 2

43. Le niveau d'exposition anticipé pour les animaux non cibles n'a pas pu être estimé sur la base de l'étude relative aux usines de fabrication d'aliments pour animaux de Kennedy *et al.*, 1998, car les BPF n'ont pas pu être vérifiées.

Étape 3. Niveaux d'action

44. Le tableau 12 indique le niveau de résidu de lasalocide anticipé dans les œufs calculé à partir du TF médian, en supposant un taux de transfert hypothétique d'un pour cent (option 1). Le niveau de résidu de lasalocide dans les œufs à un niveau hypothétique de transfert d'un pour cent serait de 113,5 µg/kg (**option 1**).

Tableau 12: Synthèse des niveaux de résidu anticipés dans les œufs de poule

Produit	TF	Niveau de résidu anticipé (µg/kg)	
		Option 1 1 % (1,25 mg/kg d'aliments pour animaux)	Option 2
Œufs	0,0908	113,5	-

45. Dans l'exemple actuel, un niveau de résidu de lasalocide anticipé de 113,5 µg/kg, sur la base d'un taux de transfert hypothétique par défaut d'un pour cent, a été choisi comme valeur appropriée dans l'évaluation de l'exposition humaine (**option 1**). Un niveau de transfert par défaut d'un pour cent a été examiné en l'absence de données démontrant la quantité de médicaments vétérinaires transférée de manière inévitable et accidentelle dans les aliments pour animaux après des étapes d'atténuation.
46. *Si aucune donnée ne démontre la quantité de médicaments vétérinaires transférée de manière inévitable et accidentelle dans les aliments pour animaux après les étapes d'atténuation, une discussion sera nécessaire pour envisager éventuellement l'établissement de niveaux d'action par le CCRVDF.*

Étape 4. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains

47. Sachant que le JECFA est le Comité approprié pour effectuer l'**étape 4** (Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les humains), l'exposition par voie alimentaire aux résidus de lasalocide dans les aliments résultant d'un transfert inévitable et accidentel de lasalocide dans les aliments destinés aux animaux non cibles, dans cette étude pilote, a été évaluée avec prudence à l'aide de la valeur AJMT (apport journalier maximum théorique) du JECFA.
48. Le JECFA qui s'est réuni en 2013 a établi une DJA de 0-5 µg/kg de p.c. pour le lasalocide sur la base d'une NOAEL de 0,5 mg/kg de poids corporel par jour conformément à une étude de toxicité chez le lapin (JECFA/78/SC, 2013). L'exposition alimentaire a été estimée à 80 µg/personne par jour, sur la base des résidus médians pour une période de retrait d'un jour chez le poulet, ce qui représente environ vingt-sept pour cent de la limite supérieure de la fourchette établie pour la DJA correspondant à une personne de 60 kg (JECFA/78/SC, 2013).
49. «L'estimation globale de l'exposition alimentaire chronique (GECDE) pour la population en général est de 1,85 µg/kg de poids corporel par jour, ce qui représente trente-sept pour cent de la limite supérieure de la fourchette établie pour la DJA. La GECDE pour les enfants est de 3,38 µg/de corporel par jour, ce qui représente soixante-sept pour cent de la limite supérieure de la fourchette établie pour la DJA. La GECDE pour les nourrissons est de 2,99 µg/de poids corporel par jour, ce qui représente soixante pour cent de la limite supérieure de la fourchette établie pour la DJA.» (FAO/OMS, 2015).
50. Pour les résidus de transfert attendus dans les œufs, une évaluation de l'exposition par voie alimentaire s'est fondée sur le niveau de résidu de lasalocide A de 113,5 µg/kg dans les œufs, un facteur de consommation des aliments de 100 g d'œufs, un ratio résidu marqueur/résidu total (M:T) de 0,38 (EMA, 2006) et une DJA de 5 µg/kg p.c./jour (**tableau 13**).

Tableau 13: Estimation de l'exposition par voie alimentaire aux résidus totaux de lasalocide dans les œufs de poule à l'aide de l'approche AJMT du JECFA

Produit	Consommation quotidienne (g)	Niveau de résidu anticipé (µg/kg)	M:T	AJMT (mg)
Œuf	100	113,5	0,38	0,03
AJMT en tant que pourcentage de DJA				10 %

Estimation de l'exposition par voie alimentaire (AJMT) = 0,03 mg ÷ 60 kg personne/jour

= 0,0005 mg/kg p.c./jour

= 0,0005 mg/kg p.c./jour ÷ 0,005 mg/kg p.c./jour x 100 %

= 10 % de la DJA

51. Les estimations d'exposition par voie alimentaire pour les résidus de lasalocide dans les œufs provenant d'animaux non cibles représentent 10 % de la DJA. Par conséquent, on peut considérer qu'il n'existe pas de risque appréciable pour la santé du consommateur en lien avec la consommation d'œufs provenant de poules pondeuses et nourries avec des aliments affichant un niveau de transfert allant jusqu'à 1,25 mg de lasalocide/kg, quelles que soient les autres sources d'exposition par voie alimentaire.
52. Dans cette étude pilote, il est proposé d'établir un niveau d'action de 0,1 mg/kg (arrondi à la baisse de 0,113 mg/kg) pour le lasalocide dans les œufs provenant de poules pondeuses considérées comme des animaux non cibles, afin de tenir compte de la présence de lasalocide résultant d'un transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans l'alimentation animale (**Tableau 14**).

Tableau 14: Niveau d'action proposé pour le lasalocide dans les œufs de poule

Produit	Niveau d'action proposé (mg/kg)	[Pour comparaison] Contenu maximal (mg/kg)
Œuf	0,1	0,15 (LMR – UE) 0,05 (LMR – Australie)
Résidu marqueur – lasalocide A		

ANNEXE

Directives nationales et régionales Canada

1. Les aliments médicamenteux et le séquençement de production (<https://inspection.canada.ca/fr/sante-animaux/aliments-du-betail/inspection-aliments-du-betail/medicamentes-sequencement>)
2. Étude de validation pour la modification des lignes directrices sur le séquençement (<https://inspection.canada.ca/fr/sante-animaux/aliments-du-betail/inspection-aliments-du-betail/lignes-directrices-sequencement>)
3. Mesure du niveau de transfert involontaire d'aliments du bétail (<https://inspection.canada.ca/fr/sante-animaux/aliments-du-betail/inspection-aliments-du-betail/mesure-du-niveau>)
4. Validation des procédures d'assainissement de l'équipement pour les médicaments ou les résidus d'ingrédients non approuvés (<https://inspection.canada.ca/fr/sante-animaux/aliments-du-betail/inspection-aliments-du-betail/assainissement-lequipement>)

Union européenne

1. Commission européenne. 2011. Règlement (UE) n° 574/2011 de la Commission du 16 juin 2011 modifiant l'annexe I de la directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les teneurs maximales applicables au nitrite, à la mélamine, à *Ambrosia* spp. et au transfert de certains coccidiostatiques et histomonostatiques. Journal officiel de l'Union européenne. L40:19-25.
2. Commission européenne. 2012. Règlement (CE) n° 124/2009 de la Commission du 10 février 2009 établissant des valeurs maximales pour la présence dans les denrées alimentaires de coccidiostatiques ou d'histomonostatiques résultant du transfert inévitable de ces substances vers des aliments pour animaux non cibles. Journal officiel de l'Union européenne. L178:1-3.
3. Directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990, établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté.
4. Directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0032>)
5. Directive 2009/8/CE de la Commission du 10 février 2009 modifiant l'annexe I de la directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les valeurs maximales du transfert inévitable de coccidiostatiques ou d'histomonostatiques vers des aliments pour animaux non cibles <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:040:0019:0025:FR:PDF>
6. Règlement (CE) n° 124/2009 de la Commission du 10 février 2009 établissant des valeurs maximales pour la présence dans les denrées alimentaires de coccidiostatiques ou d'histomonostatiques résultant du transfert inévitable de ces substances vers des aliments pour animaux non cibles
7. Document EUR-Lex – 52014PC0556
Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux et abrogeant la directive 90/167/CEE du Conseil (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014PC0556&qid=1444290152009&from=FR>)
8. L'annexe II du règlement (CE) n° 183/2005 établissant des exigences en matière d'hygiène des aliments pour animaux indique notamment que «des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter ou limiter, au besoin, la contamination croisée et les erreurs».
9. Guide EFMC (European Feed Manufacturers' Guide) de bonnes pratiques d'hygiène pour la fabrication d'aliments destinés aux animaux producteurs d'aliments): ce guide aide les professionnels à se conformer au règlement européen établissant des exigences en matière d'hygiène des aliments pour animaux. Il inclut des dispositions relatives à la prévention et à la limitation du transfert, y compris des orientations pour le mesurage du transfert lié à l'établissement. Ce document comprend aussi les définitions des termes «transfert» et «contamination croisée».

Références

1. ANADA 200-027. Abbreviated New Animal Drug Applications (ANADAs). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. NICARMIX (nicarbazin) 25%. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/960>
2. Annunziata L., Visciano P., Stramenga A., Colagrande M. N., Campana G., Scortichini G., Migliorati G., Compagnone D. 2018. Investigation of Nonionophoric Coccidiostat Residues in Feed as a Consequence of Carryover. *J Food Prot*,

- 23:482-489. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-414>
3. Bilandžić N., Dolenc J., Gačnik K.Š., Varenina I., Kolanović B.S. 2013. Feed additives diclazuril and nicarbazin in egg and liver samples from Croatian farms. *Food Addit Contam Part B Surveill*, 6(2):90-7. <https://doi.org/10.1080/19393210.2012.727474>
 4. Cannavan A., Kennedy D.G., 2000. Possible causes of nicarbazin residues in chicken tissues. *Food Addit Contam*, 17:1001–1006 <https://doi.org/10.1080/0265203001001325>
 5. Cannavan A., Ball G., Kennedy D.G. 2000. Nicarbazin contamination in feeds as a cause of residues in eggs. *Food Addit Contam*, 17:829-836. <https://doi.org/10.1080/026520300420394>
 6. Codex Alimentarius Code of Practice on Good Animal Feeding (CAC/RCP 54-2004) <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/thematic-areas/animal-feed>
 7. Codex Alimentarius Guidelines on the Application of Risk Assessment for Feed (CAC/GL 80-2013). Codex Alimentarius Commission. <https://www.fao.org/feed-safety/resources/resources-details/en/c/1054051/>
 8. Danaher M., Campbell K., O’Keeffe M., Capurro E., Kennedy G., Elliott C.T. 2008. Survey of the anticoccidial feed additive nicarbazin (as dinitrocarbanilide residues) in poultry and eggs. *Food Addit Contam*. 25:32-40. <https://doi.org/10.1080/02652030701552956>
 9. EFSA (European Food Safety Authority), 2003. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the request from the Commission on the efficacy and safety of the coccidiostat Koffogran. The EFSA Journal, 16, 1-40. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.16>
 10. EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Cross-contamination of non-target feedingstuffs by nicarbazin authorised for use as a feed additive. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. EFSA J. 690, 1–34. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.690>
 11. EFSA (European Food Safety Authority), 2010a. Scientific Opinion on the safety and efficacy of Koffogran (nicarbazin) as a feed additive for chickens for fattening. EFSA Journal, 8(3):1551. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1551>
 12. EFSA (European Food Safety Authority), 2010b. Scientific opinion on the safety and efficacy of Maxiban G160 (narasin and nicarbazin) for chickens for fattening. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed). EFSA J. 8 (4), 1754. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1574>
 13. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Safety and efficacy of Monimax® (monensin sodium and nicarbazin) for turkeys for fattening. EFSA Journal 2017;15(12):5094. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5094>
 14. EFSA (European Food Safety Authority), 2018a. Safety and efficacy of Coxar® (nicarbazin) for turkeys for fattening. EFSA Journal 2018;16(4):5214.
 15. EFSA (European Food Safety Authority), 2018b. Safety and efficacy of Monimax® (monensin sodium and nicarbazin) for chickens for fattening and chickens reared for laying. EFSA Journal 2018;16(11):5459. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5214>
 16. EFSA (European Food Safety Authority), 2021. Safety and efficacy of a feed additive consisting of lasalocid A sodium and nicarbazin (Nilablend™ 200G) for chickens for fattening (Zoetis Belgium SA). EFSA Journal 2021;19(3):6466. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6466>
 17. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organization), 1999. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 888. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_888.pdf.
 18. FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Ninety-fourth meeting (Residues of veterinary drugs) Virtual meeting, 16–27 May 2022 (JECFA/94/SC)
 19. Johnston J. J., Britton W.M., MacDonald A., Primus T. M., Goodal M. J., Yoder C. A., Miller L. A., Fagerstone K. A. 2001. Quantification of plasma and egg 4, 4'-dinitrocarbanilide (DNC) residues for the efficient development of a nicarbazin based contraceptive for pest waterfowl. *Pest Manage Sci*, 58, 197–202.
 20. Kan C. A., Keukens H. J., Boers E. (1995) Nicarbazin residues in broiler muscle, liver and litter/faeces: early exposure or recirculation. 12th European Symposium on the Quality of Poultry Meat 1: 481-485.
 21. Konieczka P., 2.31 - Validation and Regulatory Issues for Sample Preparation, Editor(s): Janusz Pawliszyn, Comprehensive Sampling and Sample Preparation, Academic Press, 2012, Pages 699-711, ISBN 9780123813749, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381373-2.00064-8>.

22. Kramer H. T. 1990. Determination of Nicarbazine in Chicken Tissues by High Performance Liquid Chromatography. Report by Hazelton Laboratoories for Planalquímica Industrial, LTDA Sao Paulo, Brazil.
23. Martinez A., Jones C. K., Stark C. R., McKinney L. J., Behnke K. C., Paulk C. B. 2018. Evaluating flushing procedures to prevent nicarbazine carryover during medicated feed manufacturing, *Animal Feed Science and Technology*, 242:1-7, ISSN 0377-8401, <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.04.017>.
24. Martinez-Kawas A. 2008. Evaluating Flushing Procedures to Prevent Drug Carryover during Medicated Feed Manufacturing, Master Science Thesis, Universidad Autonoma de Nuevo Leon,
25. McEvoy J.D., Smyth W.G., Kennedy D.G. 2003. Contamination of animal feedingstuff with nicarbazine: investigations in a feed mill. *Food Addit Contam.* 20: 136-40. <https://doi.org/10.1080/0265203021000050608>
26. MAPA 2016a. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2016. Instrução Normativa Nº 14: anexo II: critérios para manipulação de medicamento veterinário em fábricas de produtos destinados à alimentação animal. [Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA). Normative Instruction No. 14: annex II: criteria for handling of veterinary medicinal products in factories of products intended for animal feed]. [accessed 2016 Jul 08]. http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/21288772/do1-2016-07-08-instrucao-normativa-n-14-de-6-de-julho-de-2016-21288711.
27. MAPA 2016b. Ministério da agricultura pecuária e abastecimento. 2016b. Instrução Normativa Nº 14: anexo II: critérios para manipulação de medicamento veterinário em fábricas de produtos destinados à alimentação animal. Brasília, 15 de julho de 2016 [Normative Instruction No. 14: Annex II: criteria for handling of veterinary medicine in factories of products intended for animal feed. Brasília, July 15, 2016].
28. Mortier L., Huet A. C., Charlier C., Daeselaire E., Delahaut P., Van Peteghem, C. 2005a. Incidence of residues of nine anticoccidials in eggs. *Food Addit Contam* 22: 1120-1125. <https://doi.org/10.1080/02652030500199355>
29. Mortier L., Huet A. C., Daeseleire E., Huyghebaert G., Fodey T., Elliott C., Delehaut P. and Van Peteghem C. 2005b. Deposition and depletion of five anticoccidials in eggs. *J Agric Food Chem.* 53: 7142-7149. <https://doi.org/10.1021/jf050836r>
30. Moretti S., Fioroni L., Giusepponi D., Pettinacci L., Saluti G., Galarini R. 2013. Development and validation of a multiresidue liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for 11 coccidiostats in feed. *J AOAC Int*, 96:1245-1257. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-440>
31. NADA 138-952a. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 1989. MAXIBAN® Narasin and Nicarbazine Type A Article. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/439>
32. NADA 138-952b. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 2018. Maxiban™ 72 narasin and nicarbazine Type A medicated article Broiler chickens. Residue Depletion of Nicarbazine and Narasin in Edible Tissues from Chickens Following Administration of Maxiban® 2G160 via Feed (Study No. T4HAUK0703). <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3875>
33. NADA 141-124. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 2002. MAXIBAN® + BMD® (narasin and nicarbazine + bacitracin methylene disalicylate). <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/650>
34. NADA 141-113. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN® and 3-NITRO® in Chicken Feeds. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/644>
Note: This product is no longer approved for use in the United States.
35. NADA 141-112. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN®, BMD®, and 3-NITRO® in Broiler Chicken Feeds. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/643> Note: This product is no longer approved for use in the United States.
36. NADA 140-926. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN® and BMD® in Chicken Feeds. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/489>

37. NADA 140-339. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Nicarbazin (NICARB®) plus Bambermycins (FLAVOMYCIN®) <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/478>
38. NADA 140-947. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 1998. Maxiban®, Lincomix®. Experiment No. AAC8814. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/2501> Note: This product is no longer approved for use in the United States.
39. NADA 141-529. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 2020. Pennitracin MD® and Maxiban™. Study No. AAC8721. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/9748>
40. Nose N., Hoshino Y., Kikuchi Y., Masaki H., Horie S., Kawauchi S.(1982) Residues of synthetic antibacterial feed additives in tissues and eggs of chickens. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 23, 246–252 O'Keeffe M., Capurro E., Danaher M., Campbell K., Elliott C. T. 2007. Investigation of the causes for the occurrence of residues of the anticoccidial feed additive nicarbazin in commercial poultry, *Food Addit Contam*, 24:9, 923-934, <https://doi.org/10.1080/02652030701258778>
41. Oishi Y., Oda T. 1989. Studies on residues of nicarbazin in eggs of laying hens. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. *Food Hygiene and Safety Science*) 30: 542-547.
42. Penz A. M. Jr., Vieira S. L., Ludke J. V. 1999, Nicarbazin residues in broiler tissue and litter. *J Poult Sci*, 8, 292-297 <https://doi.org/10.1093/japr/8.3.292>
43. Pietruk K., Olejnik M., Jedziniak P., Szprengier-Juszkiewicz T. 2015. Determination of fifteen coccidiostats in feed at carry-over levels using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 112:50-59. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.019>
44. van Rhijn H., Yedema E., Beek W., Kan C. A. (Kees) & Sebek, Leon & Keukens, H. (2000). Investigation into the excretion of nicarbazin in cows milk after administration of feeds containing low-levels of nicarbazin. *Proceedings of the EuroResidue IV Conference*, Veldhoven, The Netherlands.
45. Roila R., Branciari R., Pecorelli I., Cristofani E., Carloni C., Ranucci D., Fioroni L. 2019. Occurrence and Residue Concentration of Coccidiostats in Feed and Food of Animal Origin; Human Exposure Assessment. *Foods*, 8(10):477 <https://doi.org/10.3390/foods8100477>
46. Strauch W. 2002. Causes and control of carry-over and cross-contamination. *Kraftfutter/Feed Magazine* 85 (4): 151-159 (Part 1). *Kraftfutter/Feed Magazine* 85 (6): 239-249 (Part 2).
47. Tarbin J. A., Bygrave J., Bigwood T., Hardy D., Rose M., Sharman M. 2005. The effect of cooking on veterinary drug residues in food: Nicarbazin (Dinitrocarbanilide component). *Food Addit Contam*, 22(11), 1126–1131. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030500357193>.
48. UK-VMD (United Kingdom-Veterinary Medicines Directorate), 1995-2004. The Veterinary Medicines Directorate Annual Reports on Surveillance for Veterinary Residues for 1995-2004. Published by the Veterinary Medicines Directorate, New Haw, Surrey, England. <http://www.vmd.gov.uk/Publications/AnnReps/AnnReps.htm>
49. UK 2007 Annual report on surveillance for veterinary residues in food in the UK 2007 <https://www.gov.uk/government/publications/annual-report-on-surveillance-for-veterinary-residues-in-food-in-the-uk-2007>
50. Wood J. S., Downing G. G. 1980. Modified Pulse Polarographic Determination of Nicarbazin in Chicken Tissue at the 0.1 Part-per-Million Level, *J. Agric and Food Chem*, 28:452-454
51. Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R. 2014. Veterinary drugs residues: coccidiostats. *Encyclopedia of Food Safety*, 3:63-75.
52. Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 20 – Maximum residue limits. [Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 20 – Maximum residue limits \(legislation.gov.au\)](https://www.foodstandards.gov.au/australian-food-standards/code/schedule-20-maximum-residue-limits)
53. Bello, A., Henri, J., Viel, A., Mochel, J. P., Pozniak, B. 2023. Ionophore coccidiostats – disposition kinetics in laing hens and residues transfer to eggs. *Poultry Science*, 102(1):102280.
54. Codex Alimentarius Maximum Residue Limits (MRLs) and Risk Management Recommendations (RMRs) for Residues of Veterinary Drugs in Foods (CXM 2-2021). [MAXIMUM RESIDUE LIMITS \(MRLs\) AND RISK MANAGEMENT RECOMMENDATIONS \(RMRs\) \(fao.org\)](https://www.fao.org/codexalimentarius/maximum-residue-limits-and-risk-management-recommendations-rmr-for-residues-of-veterinary-drugs-in-foods-cxm-2-2021)

55. Codex Alimentarius Veterinary Drug Details Lasalocid Sodium. [Veterinary Drug Detail | CODEXALIMENTARIUS FAO- WHO](#)
56. Dorne, J.L.C.M., Fernandez-Cruz, M.L., Bertelsen, U., Renshaw, D.W., Peltonen, K., Anadon, A., Feil, A., Sanders, P., Wester, P., Fink-Gremmels, J. 2013. Risk assessment of coccidiostats during feed cross-contamination: animal and human health aspects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 270(3):196-208.
57. EFSA (European Food Safety Authority). 2004. Opinion of the Scientific Panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP) on the re-evaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC.
58. EFSA (European Food Safety Authority). 2007. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Cross-contamination of non-target feedingstuffs by lasalocid authorized for use as a feed additive. [Cross-contamination of non-target feedingstuffs by lasalocid authorised for use as a feed additive - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the food Chain \(wiley.com\)](#)
59. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Rychen, G., Aquilina, G., Azimonti, G., Bampidis, V., Bastos, M.L., Bories, G., Chesson, A., Cocconcetti, P.S., Flachowsky, G., Kolar, B., Kouba, M., Lopez-Alonso, M., Lopez Puente, S., Mantovani, A., Mayo, B., Ramos, F., Saarela, M., Villa, R.E., Wallace, R.J., Wester, P., Brantom, P., Halle, I., van Beelen, P., Holczknecht, O., Vettori, M.V., Gropp, J. 2017. Scientific Opinion on the safety and efficacy of Avatec® 150G (lasalocid A sodium) for chickens for fattening and chickens reared for laying, and modification of the terms of authorization for chickens for fattening, chickens reared for laying, turkeys for fattening, minor avian species (pheasants, guinea fowl, quails and partridges) except laying birds. *EFSA J.* 2017; 15(8):4857, 32 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4857>
60. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M.L., Christensen, H., Dusemund, B., Fasmon Durjava, M., Kouba, M., Lopez-Alonso, M., Lopez Puente, S., Marcon, F., Mayo, B., Pechova, A., Petkova, M., Ramos, F., Sanz, Y., Villa, R.E., Woutersen, R., Gropp, J., Rychen, G., Anguita, M., Holczknecht, O., Innocenti, M.L., Navarro-Villa, A., Rossi, B., Vettori, M.V. 2022. Scientific Opinion on the safety and efficacy of a feed additive consisting of lasalocid A sodium (Avatec® 150G) for chickens for fattening and chickens reared for laying (Zoetis Belgium SA). *EFSA J.* 2022; 20(12):7715, 14 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7715>
61. EMA (European Medicines Agency), 2004. Lasalocid Sodium. Summary Report of the Committee for Veterinary Medicinal Products. EMEA/MRL/912/04-FINAL, October 2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-sodium-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
62. EMA (European Medicines Agency), 2006. Lasalocid Sodium (extension to eggs). Summary Report of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. EMEA/CVMP/46049/2006-FINAL-corr, July 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-sodium-extension-eggs-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
63. EMA (European Medicines Agency), 2012. Lasalocid (bovine species). European public MRL assessment report (EPMAR). EMEA/CVMP/504089/2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-bovine-species-european-public-mrl-assessment-report-epmar-cvmp_en.pdf
64. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), 2015. Online Edition: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. [Food safety and quality: Details \(fao.org\)](#)
65. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 2015. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Eighty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 997, Rome 17-25 November 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204670/9789240695504_eng.pdf?sequence=1
66. FDA (Food and Drug Administration) CFR – Code of Federal Regulations Title 21 Volume 6 Part 556 Tolerances for Residues of New Animal Drugs in Food (21CFR556) [CFR - Code of Federal Regulations Title 21 \(fda.gov\)](#)
67. Government of Canada. List of Maximum Residue Limits (MRLs) for Veterinary Drugs in Foods. August 26, 2022. [List of Maximum Residue Limits \(MRLs\) for Veterinary Drugs in Foods - Canada.ca](#)
68. JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Seventy-eighth meeting (Residues of veterinary drugs) Geneva, 5-14 November 2013 (JECFA/78/SC)
69. Kennedy, D.G., Blanchflower, W.J., O'Dornan, B.C. 1995. Development of an ELISA for lasalocid and depletion kinetics of lasalocid residues in poultry. *Food Addit. Contam.*, 12:83-92.

70. Kennedy, D.G., Blanchflower, W.J., Hughes, P.J., McCaughey, W.J. 1996. The incidence and cause of lasalocid residues in eggs in Northern Ireland. *Food Addit. Contam.*, 13(7):787-794.
71. Kennedy, D.G., Hughes, P.J., Blanchflower, W.J. 1998. Ionophore residues in eggs in Northern Ireland: incidence and cause. *Food Additives and Contaminants*, 15(5):535-541.
72. Martinez A., Jones C. K., Stark C. R., McKinney L. J., Behnke K. C., Paulk C. B. 2018. Evaluating flushing procedures to prevent nicarbazin carryover during medicated feed manufacturing, *Animal Feed Science and Technology*, 242:1-7, ISSN 0377-8401. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.04.017>
73. Mortier, L., Huet, A.C., Charlier, C., Daeseleire, E., Delahaut, P., Van Peteghem, C. 2005. Incidence of residues of nine anticoccidials in eggs. *Food Additives and Contaminants*, 22(11):1120-1125.
74. NADA 096-298. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 1995. <https://animaldrugsfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/342>
75. NADA 107-996. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 2002. Lasalocid (AVATEC®) plus Bacitracin methylene disalicylate (BMD®). <https://animaldrugsfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/362>
76. NADA 141-109. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of AVATEC® and BACIFERM® in turkey feeds. <https://animaldrugsfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/638>
77. NADA 141-488. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Lasalocid type A medicated article and lincomycin type A medicated article. 2018 <https://animaldrugsfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3944>
78. National Residue Survey (NRS), Department of Agriculture, Fisheries, and Forestry. Australian Government. [eggs- residue-testing-annual-datasets-2021-22 \(agriculture.gov.au\)](https://eggs-residue-testing-annual-datasets-2021-22.agriculture.gov.au)
79. Noser, J., Wenk, P., Sutter, A., Schneider, P. 2006. Kokzidiostatika in Eiern, Geflügel-fleisch unter Futtermitteln: Eine Stichproben-Kontrolle über den Nordwestschweizer Markt. *Mitt Lebensm Hyg* 97:107-120.
80. Olejnik, M., Szprengier-Juszkiewicz, T., Jedziniak, P. 2014. Distribution of semduramicin in hen eggs and tissues after administration of cross-contaminated feed. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 31(8):1393-1398.
81. Roila, R., Branciarri, R., Pecorelli, I., Cristofani, E., Carloni, C., Ranucci, D., Fioroni, L. 2019. Occurrence and residue concentration in feed and food of animal origin; human exposure assessment. *Foods* 8(10):477. [Occurrence and Residue Concentration of Coccidiostats in Feed and Food of Animal Origin; Human Exposure Assessment \(mdpi- res.com\)](https://mdpi-res.com/Occurrence-and-Residue-Concentration-of-Coccidiostats-in-Feed-and-Food-of-Animal-Origin;Human-Exposure-Assessment)
82. Rokka, M., Eerola, S., Perttilä, U., Rossow, L., Venäläinen, E., Valkonen, E., Valaja, J., Peltonen, K. 2005. The residue levels of narasin in eggs of laying hens fed with unmedicated and medicated feed. *Molecular Nutrition and Food Research*, 49(1):38-42.
83. Rokka, M., Jestoi, M., Peltonen, K. 2013. Trace level determination of polyether ionophores in feed. *Biomed Research International*, vol. 2013, Article ID 151363, 12 pages.
84. Strauch, W. 2002. Causes and control of carry-over and cross-contamination. *Kraftfutter/Feed Magazine*, 85(4):151-159 (Part 1). *Kraftfutter/Feed Magazine*, 85(6):239-249 (Part 2).
85. UK-VMD (United Kingdom-Veterinary Medicines Directorate), 2022. Maximum residue limits in Great Britain. [Maximum Residue Limits in Great Britain \(publishing.service.gov.uk\)](https://publishing.service.gov.uk/Maximum-Residue-Limits-in-Great-Britain)
86. Vandenberge, V., Delezie, E., Huyghebaert, G., Delahaut, P., Pierret, G., De Backer, P., Croubels, S., Daeseleire, E. 2012. Transfer of the coccidiostats monensin and lasalocid from feed at cross-contamination levels to whole egg, egg white and egg yolk. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 29(12):1881-1892.
87. Wong, R.Y., Roxburgh, J.W. 2010. Lasalocid awareness and sampling in Scotland. *International Journal of Environmental Health Research*, 20(3):159-169.
88. Young, R., Nunan, C. 2004. Too hard to crack? Eggs with drug residues. Report Four in The use and misuse of antibiotics in UK agriculture series. Soil association.

Pièce jointe 1

Tableau: Compilation des données sur les résidus pour la nicarbazine mesurées dans les tissus comestibles de volailles nourries avec des aliments médicamenteux contenant de la nicarbazine

Espèce	Niveau dans l'aliment (mg/kg)	Période d'administration (jours)	LD (mg/kg)	LQ (mg/kg)	Temps de retrait (jours)	Niveau de résidu (mg/kg)				Référence
						Foie	Rognons	Muscle	Peau/graisse	
Poulet	100 (sol en grillage ou litière permanente)	28	NS	0,001	9	0,2238 ± 0,0742 (litière permanente) 0,0237 ± 0,0039 (sol en grillage)	-	0,0024 ± 0,0003 (sol en grillage) 0,014 ± 0,0084 (litière permanente)	-	Cannavan et Kennedy, 2000
Poulet	13,5 (sol en grillage ou litière permanente)	32	NS	0,001	5	1,157 (litière permanente) 0,992 (sol en grillage)	-	0,055 (litière permanente) 0,028 (sol en grillage)	-	Cannavan et Kennedy, 2000
Poulet	125	28	NS	0,05 foie 0,1 rognons 0,025 muscle 0,025 peau/graisse	1 (24 h)	9,249 ± 1,804	3,007 ± 1,095	2,110 ± 0,506	2,327 ± 0,372	EFSA, 2010a
Poulet	125	42	0,03	0,1	1 (24 h)	14,4-21	2,8-5,4	1,4-2,2	1,6-3,0	Wood et Dowling, 1980; JECFA, 1999
Poulet	125	49	0,02 ^A	0,1 ^A	1 (24 h)	2,69-9,12 6,62 ± 1,08	-	0,85-1,23 0,98 ± 0,088	0,66-0,99 0,88 ± 0,042	Kramer, 1990; JECFA, 1999; ANADA 200-027
Poulet	50 (+50 lasalocide)	42	NS	NS	1 (24 h)	8,57 ± 1,432	3,51 ± 1,12	1,64 ± 0,294	1,95 ± 0,257	EFSA, 2021
*Poulet	50 (+50 monensin)	35	NS	0,1	0,25 (6 h)	8,331 (x+2 écart type)	1,514 (x+2 écart type)	1,182 (x+2 écart type)	1,723 (x+2 écart type)	EFSA, 2017
*Poulet	55 (+55 monensin)	10	NS	NS	0,25 (6 h)	6,857 ± 0,920	0,806 ± 0,584	0,761 ± 0,207	1,269 ± 0,326	EFSA, 2017; EFSA, 2018b

Espèce	Niveau dans l'aliment (mg/kg)	Période d'administration (jours)	LD (mg/kg)	LQ (mg/kg)	Temps de retrait (jours)	Niveau de résidu (mg/kg)				Référence
						Foie	Rognons	Muscle	Peau/graisse	
*Poulet	45,4 (+45,4 narasin)	63	NS	2	0	7,6	-	< 2	< 2	NADA 138-952a
*Poulet	50 (+50 narasin)	35	NS	0,05 foie 0,1 rognons 0,025 muscle 0,025 peau/graisse	0	9,19 ± 0,956	4,29 ± 1,034	1,61 ± 0,149	2,04 ± 0,479	NADA 138-952b; EFSA, 2010b
*Poulet	70 (+70 narasin)	42	NS	0,02	0 (3 h)	8,988 ± 1,965	3,525 ± 1,485	1,813 ± 0,43	2,018 ± 0,66	EFSA, 2019
*Poulet	45 (+27 narasin + 4 lincomycine)	NS	NS	NS	0 (6 h)	8,27 ± 1,75	-	-	-	NADA 140-947
*Poulet	45 (+27 narasin + 50 bacitracine + 45,4 roxarsone)	21	NS	NS	0 (6 h)	10,4 (2,0-16,5)	-	-	-	NADA 141-112; NADA 141-113
*Poulet	50 (+50 narasin + 200 bacitracine)	49	0,1	NS	0 (6 h)	8,5 ± 2,96	-	-	-	NADA 140-926; NADA 141-124; NADA 141-529
*Poulet	113 (+20 bambarmycines, +50 roxarsone)	48	NS	1	0	32,9 ± 6,87	-	4,7 ± 1,86	6,2 ± 1,55	NADA 140-339
*Dinde	50 (+50 monensin) Dinde	112 (16 semaines)	0,01	0,1	0,25 (6 h)	0,276 (5 < LQ, 1 < LD)	< LQ	< LD	< LQ	EFSA, 2017
*Dinde	109	112 (16 semaines)	NS	1	0 (1 h)	1,22 (x+2 écart type)	< LQ	< LQ	< LQ	EFSA, 2018a

*Études sur l'alimentation animale avec pratiquement aucun temps d'attente (moins de 12 heures)

Pièce jointe 2

Tableau: Compilation des données sur les résidus pour le lasalocide mesurées dans les tissus comestibles de volailles nourries avec des aliments médicamenteux contenant du lasalocide.

Espèce	Niveau dans l'aliment (mg/kg)	Période d'administration (jours)	Résidu marqueur	LD (µg/kg)	LQ (µg/kg)	Temps de retrait (jours)	Niveau de résidu (µg/kg)				Référence
							Foie	Rognons	Muscle	Peau/graisse	
Poulet	125	7	Lasalocide A	20	NS	0	290	130	50	340	EFSA, 2004
						1	90	30	-	70	
						3	20	30	-	40	
						5	40	30	-	40	
						7	-	-	-	-	
Poulet	90	14	Lasalocide	0,01 (Muscle) 0,09 (Foie)	0,02 (Muscle) 0,15 (Foie)	0	400	-	10	-	Kennedy et al., 1995
						5	30	-	0,5	-	
						7	20	-	0,5	-	
Poulet	125 puis 132	34 puis 21	Total Radioactivité	NS	NS	0	11 930	2 480	610	1 590,	EMA, 2004
						1	2 630	360	60	860	
						2	1 720	230	30	220,	
						3	1 590	< 200	< 200	140	
						4	1 370	< 200	< 200	130, 60	
						5	1 150	< 200	< 200	< 200 < 200	
Poulet	75 (+50 roxarsone)	56	Lasalocide	NS	50	0	< LQ	< LQ	< LQ	370 ±	NADA 141-488
						1	< LQ	< LQ	< LQ	40	
						2	< LQ	< LQ	< LQ	50	
						3	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ < LQ	
Poulet	75 (+50 roxarsone + 2 lincomycine)	56	Lasalocide	NS	50	0	< LQ	< LQ	< LQ	360 ±	NADA 141-488
						1	< LQ	< LQ	< LQ	30	
						2	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	
						3	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ < LQ	
Poulet	125 (+2,2 lincomycine + 50 roxarsone)	56	Lasalocide	NS	50	0	-	-	-	270 ±	NADA 141-488
						1	-	-	-	110	
						2	-	-	-	70 ± 20	
						3	-	-	-	< LQ	
Poulet	125 (+55 bacitracine-zinc)	42	Lasalocide	NS	15	0				428 ± 127	NADA 107-996
Dinde	125	14	Total Radioactivité	20	NS	0,33	3 380 ± 570	430 ± 50	300 ± 10	300 ± 110	NADA 096-298
						1	1 430				
						2	1 490	200	< LD	160	
						3	1 040	170	< LD	110	
						4	1 100	120	< LD	100	
						5	870	120 80	< LD < LD	140 90	
Dinde	125 (+55 bacitracine-zinc)	105	Lasalocide	NS	5	0,25	37,3 ± 30,4	-	-	-	NADA 141-109
Caille	90	27	Lasalocide A	NS	NS	0	-	-	-	298,3	EMA, 2004
						3	-	-	-	55	
						6	-	-	-	30,8	
						9	-	-	-	33,7	
Faisan	132	7	Lasalocide A	NS	NS	0	28,5	-	-	30,7	EMA, 2004

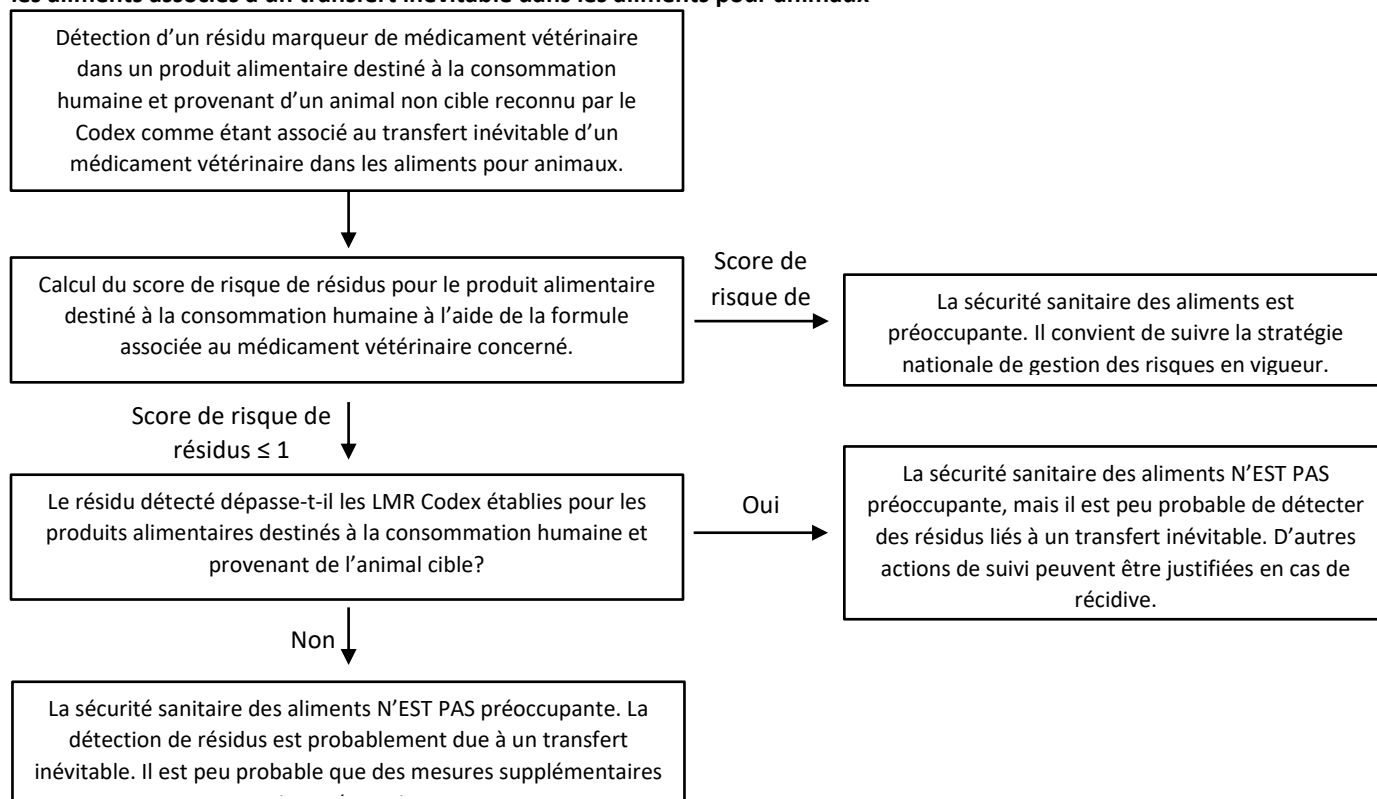
NS: non spécifié.

APPENDICE III**PROPOSITION D'ÉLABORATION D'INFORMATIONS SUR LA GESTION DES
RISQUES DE TRANSFERT ET D'UN OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION EN MATIÈRE DE
GESTION DES RISQUES****PROPOSITION DE SUBSTITUTION ÉMISE PAR LES ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE****(pour recueil d'observations)****Introduction**

1. Pour contourner le problème de la disponibilité des données, les États-Unis d'Amérique proposent que le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDf) élabore des informations sur la gestion des risques de transfert au cas par cas, ainsi qu'un outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques. Contrairement aux niveaux d'action, cette approche ne nécessite pas d'estimations de la quantité de médicaments transférés ni des concentrations de résidus associés dans le produit alimentaire. Cette approche évite aussi d'établir un niveau de résidu incompatible avec les quantités de résidus détectées dans les produits alimentaires destinés à la consommation humaine et engendrées par un transfert inévitable dans les aliments pour animaux. Au lieu de cela, elle fournit un outil que les autorités compétentes peuvent utiliser lorsqu'elles détectent un résidu de médicament vétérinaire dans un produit alimentaire destiné à la consommation humaine et provenant d'un animal non cible reconnu par le Codex comme étant associé au transfert inévitable d'un médicament vétérinaire dans les aliments pour animaux.
2. L'outil d'aide à la décision proposé est présenté ci-après. Le calcul du score de risque de résidus, le rôle du CCRVDf et les modalités selon lesquelles ce dernier peut communiquer de telles informations sont également expliqués. Ces explications sont suivies d'un exemple sur la nicarbazine dans les œufs de poules pondeuses.

Outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques

Outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments associés à un transfert inévitable dans les aliments pour animaux



3. L'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques est un arbre décisionnel qui permet aux autorités compétentes d'évaluer le risque pour la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine dans le cadre de la détection d'un résidu de médicament vétérinaire au sein d'un produit alimentaire destiné à la consommation humaine et provenant d'un animal non cible

lorsque l'on soupçonne le transfert inévitable du médicament vétérinaire dans l'alimentation animale. L'autorité compétente peut alors prendre une décision en matière de gestion des risques sur la base du niveau spécifique de résidu détecté et du risque associé pour la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine.

4. De manière globale, cet outil de décision prévoit le calcul d'un score de risque de résidus qui inscrit la valeur de résidus détectée dans le contexte de la valeur sanitaire de référence (VSR) établie pour le médicament vétérinaire. Un score de risque de résidus inférieur ou égal à un indique que le résidu détecté n'est pas préoccupant sur le plan de la sécurité sanitaire des aliments. Un score de risque de résidus supérieur à un indique que le résidu détecté est préoccupant sur le plan de la sécurité sanitaire des aliments. Comme expliqué plus loin, l'équation du score de risque de résidus est unique pour chaque médicament vétérinaire spécifique et chaque produit alimentaire destiné à la consommation humaine dont le CCRVDF a établi qu'il faisait l'objet d'un transfert inévitable. L'équation spécifique de ce score sera élaborée par le CCRVDF, comme précisé ci-après, et pourra être communiquée dans le document CX/MRL 2.
5. Lorsque le score de risque de résidus est inférieur ou égal à un, indiquant l'absence de préoccupation relative à la sécurité sanitaire des aliments, l'arbre décisionnel demande ensuite si le résidu détecté dépasse les LMR Codex établies pour l'animal cible. La réponse à cette question indique au gestionnaire des risques s'il est probable que le résidu détecté provienne d'un transfert inévitable. Si le résidu détecté dépasse les LMR Codex établies pour l'animal cible, il est peu probable qu'il soit dû à un transfert inévitable, car les LMR Codex pour l'animal cible reposent sur une dose pharmacologique du médicament vétérinaire, et les véritables quantités de transfert inévitable sont sans doute bien inférieures à une dose pharmacologique. De même, si le résidu détecté est inférieur aux LMR Codex pour l'animal cible, il est probable que le transfert inévitable en soit la cause. Ces informations permettent au gestionnaire des risques de déterminer si des actions de suivi supplémentaires sont nécessaires.

Calcul du score de risque de résidus

6. Le score de risque de résidus est une mesure utilisée pour déterminer s'il existe une préoccupation relative à la sécurité sanitaire des aliments en raison de la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires destinés à la consommation humaine, compte tenu du transfert inévitable de médicaments vétérinaires dans les aliments pour animaux. Il quantifie le risque pour la sécurité sanitaire des aliments destinés à la consommation humaine par rapport à la VSR du Codex établie pour le médicament vétérinaire concerné. Le calcul général s'effectue comme suit:
 - Score de risque de résidus =
 (Concentration du résidu marqueur détecté [$\mu\text{g}/\text{kg}$] $\times$ Facteur de correction du score de risque) + Score de risque BPV
 - Où...
 - Facteur de correction du score de risque = une valeur numérique qui convertit la concentration du résidu marqueur détecté en une valeur de score de risque
 - Score de risque BPV = Fraction de la VSR utilisée lorsque le médicament est administré conformément aux bonnes pratiques vétérinaires (BPV)

7. Les informations nécessaires au calcul du score de risque de résidus (facteur de correction du score de risque et score de risque BPV) seront établies par le CCRVDF au cas par cas pour un médicament vétérinaire spécifique et un produit alimentaire destiné à la consommation humaine dont le CCRVDF a déterminé qu'il faisait l'objet d'un transfert inévitable. Une fois le score de risque de résidus élaboré, le CCRVDF peut le communiquer au sein du document CX/MRL 2. Ce faisant, l'autorité compétente n'a plus qu'à appliquer l'équation du score de risque de résidus à la valeur du résidu détecté.

Détermination du facteur de correction du score de risque et du score de risque BPV

8. Pour un médicament vétérinaire spécifique et un produit alimentaire destiné à la consommation humaine, le CCRVDF définira les éléments suivants:

8.1 Facteur de correction du score de risque: Le facteur de correction du score de risque constitue une valeur numérique qui permet de convertir rapidement la concentration de résidu marqueur détecté dans le produit alimentaire destiné à la consommation humaine en une valeur de score de risque. Il transforme la valeur de résidu marqueur mesurée en un nombre qui quantifie le risque représenté par le résidu détecté par rapport à la VSR du Codex. Concrètement, la valeur du score de risque correspond au pourcentage de la VSR du Codex qui serait utilisé par le résidu détecté, exprimé en nombre décimal. À l'instar de l'étape 4 du document de travail sur les niveaux d'action et sur la base de cette dernière, le facteur de correction du score de risque repose sur le modèle de l'apport journalier maximum théorique (AJMT) et consolide les étapes mathématiques du calcul de l'AJMT en une seule étape pour le produit concerné. Le facteur de correction du score de risque est dérivé des éléments suivants:

8.1.1 facteur de consommation de l'AJMT pour le produit (0,3 kg pour le muscle, 0,1 kg pour le foie, 0,05 kg pour les rognons, 0,05 kg pour la graisse [peau/graisse], 1,5 kg pour le lait, 0,1 kg pour les œufs, 0,02 kg pour le miel)

8.1.2 poids corporel standard utilisé pour l'AJMT (60 kg)

8.1.3 valeur sanitaire de référence (par exemple, DJA ou DrfA)

8.1.4 ratio résidu marqueur estimé/résidu total (M:T) déterminé par le CCRVDF

8.1.4.1 Le ratio M:T estimé sera fondé sur les ratios dérivés du JECFA et associés au médicament vétérinaire chez l'animal cible, en tenant compte des facteurs d'incertitude jugés nécessaires en l'absence d'un ratio M:T dérivé expérimentalement pour le produit concerné.

9. Le calcul s'effectue comme suit:

$$\text{Facteur de correction du score de risque} = \frac{\left(\frac{\text{Valeur de la consommation AJMT (kg)}}{\text{ratio M:T estimé}} \right)}{(\text{VSR } (\mu\text{g/kg}) \times 60 \text{ kg poids corporel})}$$

Score de risque BPV: Le CCRVDF identifiera le score de risque BPV sur la base de l'évaluation du JECFA recommandant les LRM Codex établies pour l'animal cible. Le score de risque BPV correspond au pourcentage de la VSR utilisée lorsque le médicament vétérinaire est administré conformément aux BPV, exprimé en nombre décimal. Par exemple, si le JECFA a établi que l'administration du médicament vétérinaire conformément aux BPV entraînait l'utilisation de vingt-trois pour cent de la DJA, le score de risque BPV est alors égal à 0,23.

Communication du calcul du score de risque de résidus et outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques

10. Le CCRVDF peut communiquer les informations nécessaires au calcul du score de risque de résidus par le biais du document CX/MRL 2 pour chaque combinaison spécifique de résidu de médicament vétérinaire et de produit destiné à la consommation humaine dont il a été établi qu'il faisait l'objet d'un transfert inévitable. Ces consignes peuvent être données sous la forme de texte décrivant la problématique et de l'équation du score de risque de résidus à appliquer à la concentration de résidu marqueur détecté dans le produit concerné qui est destiné à la consommation humaine.
11. Le Comité du Codex sur les contaminants dans les aliments (CCCCF) est doté d'un outil de décision similaire pour les contaminants dans les aliments qui ne sont pas associés à un seuil réglementaire. Le CCCC a communiqué cet outil sous forme de directives du Codex (CXG 92-2019)¹. Le CCRVDF pourrait, de la même manière, communiquer les informations générales sur l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques sous forme de directives du Codex. Ces dernières renverraient vers le document CX/MRL 2 pour les informations nécessaires au calcul du score de risque de résidus concernant chaque combinaison spécifique de résidu de médicament vétérinaire et de produit destiné à la consommation humaine et faisant l'objet d'un transfert inévitable.

¹ Directives pour l'analyse rapide des risques de cas de présence de contaminants dans des aliments en l'absence d'un seuil réglementaire

12. Un aperçu de la mise en œuvre du processus proposé, s'appuyant sur la nicarbazine dans les œufs, est présenté ci-après.

Exemple de la nicarbazine dans les œufs

Étape 1: Examen des informations relatives à un transfert inévitable

13. Le CCRVDF examinerait les informations relatives au transfert inévitable de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses, ainsi que la possibilité que la nicarbazine produise des résidus détectables dans les œufs de poules pondeuses.

Étape 2: Détermination du score de risque BPV et du facteur de correction du score de risque

14. Si le CCRVDF établit que les informations démontrant le rapport entre les résidus détectables dans les œufs de poules pondeuses et le transfert inévitable de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses sont suffisantes, il déterminera alors les score de risque BPV et facteur de correction du score de risque adéquats.
- **Score de risque BPV:** Pendant sa 94^e réunion, le JECFA a établi que l'utilisation maximale estimée de la DJA s'élevait à vingt-trois pour cent lorsque la nicarbazine était administrée conformément aux BPV². Le score de risque BPV est donc 0,23.
 - **Facteur de consommation pour l'AMJT concernant les œufs:** 0,1 kg
 - **Ratio M:T estimé par le CCRVDF pour les œufs:** 0,25 (estimation à titre d'exemple uniquement)
 - **VSR pour la nicarbazine (DJA):** 900 µg/kg p.c.
15. Par conséquent, le facteur de correction du score de risque pour la nicarbazine dans les œufs est égal à $7,41 \times 10^{-6}$

$$\text{Facteur de correction du score de risque} = \frac{\left(\frac{0,1 \text{ kg}}{0,25}\right)}{(900 \text{ µg/kg} \times 60 \text{ kg poids corporel})} = 7,41 \times 10^{-6}$$

Étape 3: Communication des informations relatives à la gestion des risques

16. Le CCRVDF communiquerait les informations relatives à la gestion des risques pour la nicarbazine dans les œufs au sein du document CX/MRL 2. La formulation présentée ci-après est fournie à titre d'exemple uniquement.

NICARBAZINE (coccidiostatique)

17. Le Codex a adopté des limites maximales de résidus (LMR) pour la nicarbazine dans le muscle, le foie, les rognons et la peau de poulet avec graisse adhérente. Des données probantes indiquent qu'un transfert inévitable de nicarbazine peut se produire dans les aliments pour animaux non cibles destinés aux poules pondeuses, malgré le respect des bonnes pratiques vétérinaires et des bonnes pratiques de fabrication. Cela peut entraîner des résidus de nicarbazine dans les œufs de poules pondeuses. C'est pourquoi les autorités compétentes devraient veiller à ce que des étapes d'atténuation appropriées soient mises en œuvre pour réduire le transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses. Des étapes d'atténuation appropriées figurent dans le *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* (CXC 54-2004). Lorsque le résidu marqueur de la nicarbazine (DNC) est détecté dans des œufs de poules pondeuses, les autorités compétentes peuvent appliquer les procédures indiquées dans l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques. L'équation qui permet de calculer le score de risque de résidus utilisé dans cet outil pour le résidu marqueur de la nicarbazine dans les œufs de poules pondeuses est la suivante:

$$\text{SRR} = (\text{Concentration de résidu marqueur (µg/kg)} \times 7,41 \times 10^{-6}) + 0,23$$

Étape 4: Mise en œuvre hypothétique du calcul du score de risque de résidus et de l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques

18. Dans l'hypothèse où une autorité compétente détecterait le résidu marqueur de la nicarbazine (DNC) dans des œufs à une concentration de 300 µg/kg et utiliserait cet outil d'aide à la décision, elle obtiendrait un score de risque de résidus égal à 0,2322.

$$\text{SRR} = (300 \text{ µg/kg} \times 7,41 \times 10^{-6}) + 0,23 = 0,2322$$

² Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Rapport de la 94^e réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Série de rapports techniques de l'OMS n° 1041.

19. Dans cet exemple hypothétique, l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques indiquerait que les œufs contenant le résidu marqueur de la nicarbazine (DNC) à une concentration de 300 µg/kg ne font naître aucune préoccupation sur le plan de la sécurité sanitaire des aliments, et que la cause d'une telle concentration est probablement un transfert inévitable.

APPENDICE IV

PROPOSITION D'APPROCHE HYBRIDE POTENTIELLE
PROPOSITION ÉMISE PAR LES ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE
 (pour recueil d'observations)

**DIRECTIVES SUR LES DÉCISIONS DE GESTION DES RISQUES POUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES
 DANS LES ALIMENTS, DÉTECTÉS DANS LES ALIMENTS ET DÉCOULANT DU TRANSFERT ACCIDENTEL ET INÉVITABLE DE
 MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS POUR ANIMAUX, POUR LESQUELS AUCUNE LMR DU CODEX NE
 S'APPLIQUE**

GÉNÉRALITÉS

- Description du transfert
- Référence au *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* (CXC 54-2004)
- Autres informations pertinentes

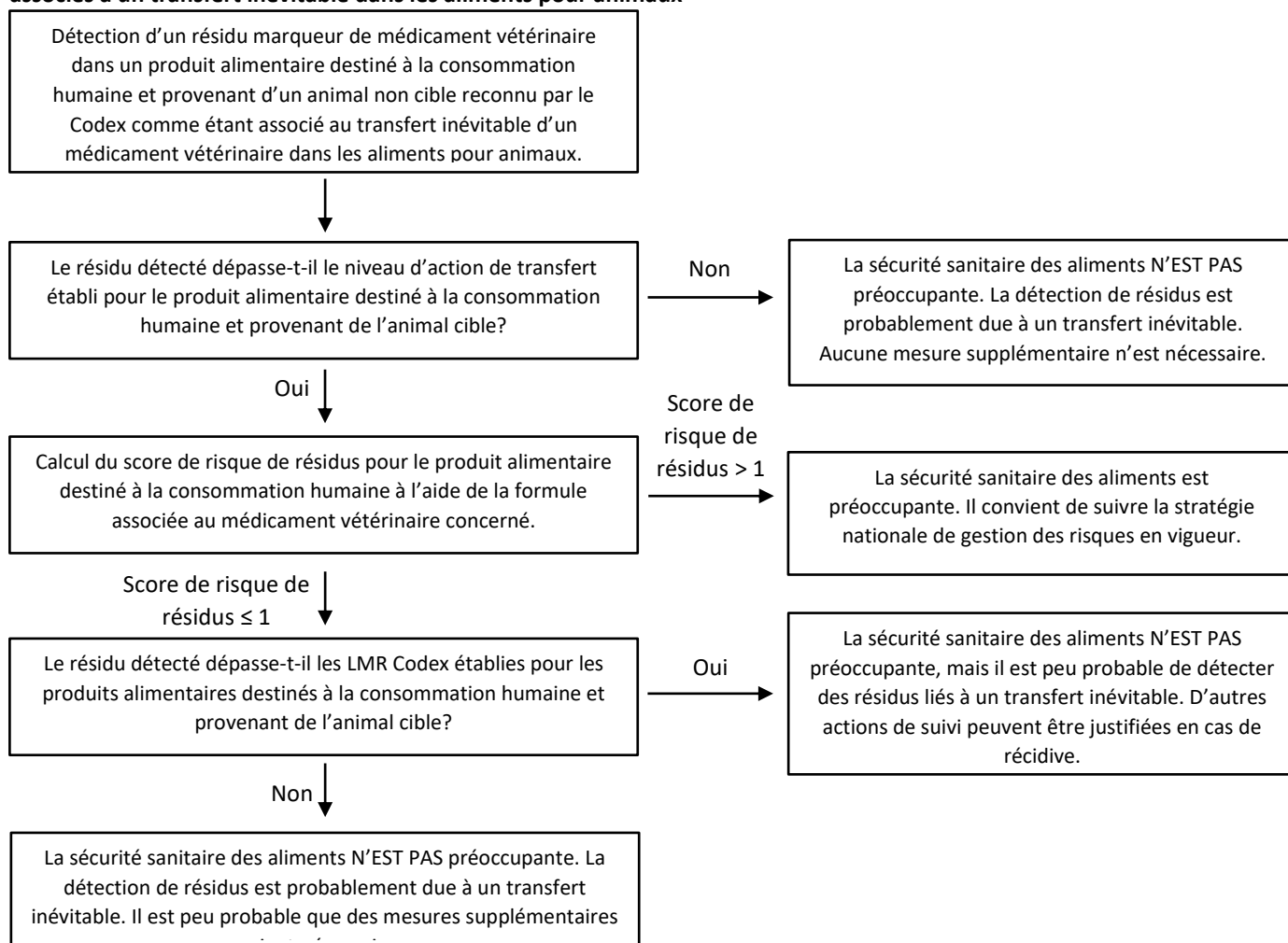
CHAMP D'APPLICATION

- Description des cas d'application de ces directives

APPLICATION DE L'OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION EN MATIÈRE DE GESTION DES RISQUES

- Description et modalités d'utilisation de l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques
- Description et modalités d'utilisation des niveaux d'action de transfert
- Description et modalités d'utilisation du score de risque de résidus
- Référence à l'appendice contenant des informations sur la gestion des risques à utiliser dans l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques pour les composés et les produits affectés de manière certaine par un transfert inévitable
- Autres informations pertinentes

**Outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments
 associés à un transfert inévitable dans les aliments pour animaux**



Annexe 1. Informations sur la gestion des risques à utiliser dans l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques pour les composés et les produits affectés de manière certaine par un transfert inévitable

NICARBAZINE

Le Codex a adopté des limites maximales de résidus (LMR) pour la nicarbazine dans le muscle, le foie, les rognons et la peau de poulet avec graisse adhérente. Des données probantes indiquent qu'un transfert inévitable de nicarbazine peut se produire dans les aliments pour animaux non cibles destinés aux poules pondeuses, malgré le respect des bonnes pratiques vétérinaires et des bonnes pratiques de fabrication. Cela peut entraîner des résidus de nicarbazine dans les œufs de poules pondeuses. C'est pourquoi les autorités compétentes devraient veiller à ce que des étapes d'atténuation appropriées soient mises en œuvre pour réduire le transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses. Des étapes d'atténuation appropriées figurent dans le *Code d'usages pour une bonne alimentation animale* (CXC 54-2004). Lorsque le résidu marqueur de la nicarbazine (DNC) est détecté dans des œufs de poules pondeuses, les autorités compétentes peuvent appliquer les procédures indiquées dans l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques. Le niveau d'action de transfert et le score de risque de résidus pour la nicarbazine dans les œufs à utiliser dans l'outil d'aide à la décision en matière de gestion des risques sont présentés ci-après.

Produit: œufs de poule

Résidu marqueur: 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC)

Niveaux d'action de transfert: 220 µg/kg

Équation du score de risque de résidus: $SRR = (\text{concentration du DNC } [\mu\text{g/kg}] \times 7,41 \times 10^{-6}) + 0,23$

APPENDICE V
LISTE DES PARTICIPANTS

Président Australie Dugald MacLachlan Department of Agriculture, Fisheries and Forestry	Vice-président Cole Enns Santé Canada
--	---

PAYS MEMBRE/ORGANISATION MEMBRE¹	OBSERVATEUR²
1. Argentine	1. IFIF (International Feed Industry Federation)
2. Australie	
3. Brésil	
4. Canada	
5. Chili	
6. Costa Rica	
7. Danemark	
8. Égypte	
9. France	
10. Allemagne	
11. Honduras	
12. Hongrie	
13. Inde	
14. Indonésie	
15. Iran	
16. Italie	
17. Japon	
18. Maroc	
19. Panama	
20. République de Corée	
21. Arabie saoudite	
22. Thaïlande	
23. Émirats arabes unis	
24. États-Unis d'Amérique	