

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



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



Organisation
mondiale de la Santé

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

CX/RVDF 23/26/8

Novembre 2022

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

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

Vingt-sixième session

13-17 février 2023

Portland, Oregon (États-Unis d'Amérique)

CRITÈRES ET PROCÉDURES POUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION EN CAS DE TRANSFERT ACCIDENTEL OU INÉVITABLE DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, DE L'ALIMENTATION ANIMALE À L'ALIMENTATION HUMAINE D'ORIGINE ANIMALE

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

Les membres et observateurs du Codex désireux d'émettre des observations sur l'approche proposée (critères et procédures) telle que présentée dans l'Annexe I – Partie I sont invités à le faire en suivant les indications figurant dans la lettre circulaire CL 2022/77-RVDF disponible sur le site Internet du Codex/Lettres circulaires¹ ou CCRVDF/Lettres circulaires apparentées.²

INTRODUCTION

1. Un groupe de travail électronique (GTE) présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada a été établi³ afin d'élaborer un document de travail sur les exigences ou critères possibles concernant la définition de niveaux de tolérance (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 dans le cadre d'une étude pilote (Annexe I).

PROCESSUS DE TRAVAIL : PARTICIPATION ET MÉTHODOLOGIE

2. Le GTE est composé de 15 pays membres et d'un observateur pour participer à ces travaux. La liste des participants figure à l'Annexe II.
3. Le 5 avril 2022, les présidents du GTE ont communiqué le premier projet de document, en anglais, aux membres du GTE. Conformément au mandat du GTE, le document contenait les critères proposés pour établir des niveaux d'action, une proposition de procédure ainsi qu'une étude pilote estimant les niveaux d'action pour le transfert inévitable et accidentel de nicarbazine dans les œufs de poule. Quatre membres du GTE et une organisation ayant statut d'observateur ont soumis leurs observations sur ce projet de document.
4. Sur la base de ces observations, les présidents du GTE ont élaboré un deuxième projet de document, qu'ils ont communiqué aux membres le 18 août 2022. Trois membres du GTE et une organisation ayant statut d'observateur ont soumis leurs observations sur ce projet de document.
5. Les présidents du GTE ont parachevé le document de travail et l'ont remis au Secrétariat du Codex afin qu'il soit examiné par les membres et les observateurs du Codex.

¹ <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/fr/>

² <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee-detail/related-circular-letters/fr/?committee=CCRVDF>

³ REP21/RVDF25, par. 139

RÉSUMÉ DES DISCUSSIONS

6. Les observations divergeaient sur deux points principaux. Il n'a pas été possible d'obtenir un consensus sur l'inclusion d'une option visant à utiliser des niveaux de transfert par défaut d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux. Tout en reconnaissant qu'il était préférable de procéder à des enquêtes sur les niveaux réels de transfert d'aliments médicamenteux pour animaux vers des aliments non médicamenteux pour animaux, plusieurs membres ont constaté que les informations disponibles n'étaient pas forcément exhaustives, et ils ont soutenu l'utilisation de faibles niveaux de transfert par défaut pour estimer les niveaux d'action afin de pallier de manière pragmatique l'absence de meilleures données. Il n'a pas non plus été possible d'obtenir un consensus sur la nécessité de demander l'avis du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) sur la sécurité sanitaire du niveau d'action proposé pour le consommateur. La contribution supplémentaire du transfert vers des résidus dans les produits comestibles est faible. Certains membres ont donc suggéré que le Comité utilise l'apport journalier maximum théorique (AJMT) pour estimer cette contribution supplémentaire, tandis que d'autres ont proposé de conserver les pratiques actuelles pour demander l'avis du JECFA sur l'exposition par voie alimentaire.

CONCLUSIONS

7. Le GTE a achevé ses travaux conformément à son mandat. Les résultats sont présentés dans le document de travail figurant à l'Annexe I.
8. 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 pragmatiques 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

9. 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 figurant dans l'Annexe I – Partie I pour recueil d'observations et examen par la vingt-sixième session du CCRVDF ;
 - ii. une étude pilote qui se sert des résidus de nicarbazine dans les œufs de poule, telle que présentée dans le document de travail, et illustre l'approche proposée pour l'estimation des niveaux d'action, telle que présentée dans l'Annexe I – Partie II, afin de fournir des informations permettant d'étayer les observations sur l'approche proposée.

ANNEXE I

DOCUMENT DE TRAVAIL SUR L'ÉTABLISSEMENT DE NIVEAUX D'ACTION POUR 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

INTRODUCTION

1. La vingt-cinquième session du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF, 2021) est convenue d'explorer la possibilité de définir des niveaux d'action pour la présence inévitable et accidentelle de résidus de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires, résultant du transfert de médicaments vétérinaires dans les aliments pour animaux.⁴
2. La vingt-cinquième session du CCRVDF est convenue d'établir un groupe de travail électronique, présidé par l'Australie et coprésidé par le Canada, chargé de :
 - préparer un document de travail sur les critères ou les exigences pour l'élaboration de niveaux d'action concernant les aliments issus d'animaux non cibles afin de tenir compte du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires provenant de l'alimentation animale ;
 - mener une étude pilote sur l'établissement de niveaux d'action pour la nicarbazine dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles (par exemple, niveaux d'action pour la nicarbazine dans les œufs de poule), résultant du transfert inévitable et accidentel de la nicarbazine dans les aliments pour animaux non cibles.
3. Le document de travail sera présenté lors de la vingt-sixième session du CCRVDF.

CHAMP D'APPLICATION

Élaborer un document de travail sur les critères ou les exigences pour l'établissement de niveaux d'action concernant les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale résultant du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires de l'alimentation animale vers un animal non cible, en tenant compte des politiques, des directives, des codes d'usages et des normes/seuils de tolérance existants, définis par les agences de réglementation nationales et internationales, ainsi que les publications scientifiques.

DÉFINITIONS ET TERMES UTILISÉS DANS LE PRÉSENT DOCUMENT

Niveau d'action : Niveau acceptable de résidu de médicament vétérinaire dans un produit alimentaire d'origine animale, produit à partir d'une espèce animale non cible, établi de manière à tenir compte du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.

Dose journalière admissible (DJA) : Estimation de la quantité de substances chimiques dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée sur la base du poids corporel et pouvant être absorbée quotidiennement pendant toute une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Dose de référence aiguë (DrfA) : Estimation de la quantité d'une substance dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée sur la base du poids corporel et pouvant être absorbée en l'espace de 24 heures ou moins sans présenter de risque appréciable pour la santé (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Évaluation de l'exposition par voie alimentaire : Évaluation qualitative et/ou quantitative de l'ingestion probable de substances chimiques (y compris de nutriments) par le biais des aliments, des boissons diverses, de l'eau de boisson et des compléments alimentaires. Synonyme de : Évaluation de l'ingestion (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Aliments pour animaux : Toute substance composée d'un ou plusieurs ingrédients, transformée, semi-transformée ou brute, destinée à l'alimentation directe des animaux dont les produits sont destinés à la consommation humaine (FAO, OMS, 2008).

Bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires : Modalités d'emploi officiellement recommandées ou autorisées, y compris les périodes d'attente, approuvées par les autorités nationales, des

⁴ REP17/RVDF23 par. 75-88 et CX/RVDF 16/23/7. Disponibles en téléchargement à l'adresse suivante : <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/fr/?meeting=CCRVDF&session=23>

médicaments vétérinaires administrés dans des conditions pratiques (Commission du Codex Alimentarius : Manuel de procédure, dix-neuvième édition, 2010).

Valeur sanitaire de référence (VSR) : Valeur numérique qui résulte de la division d'un point de départ (dose sans effet nocif observé, dose repère ou limite de confiance inférieure de la dose repère) par un facteur d'incertitude composite, permettant de déterminer un niveau pouvant être absorbé dans une période définie (par exemple, pendant toute une vie ou en l'espace de 24 heures) sans présenter de risque appréciable pour la santé (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Limite de détection (LD) : Concentration minimale d'un composant dans un échantillon alimentaire, pouvant être détectée d'un point de vue qualitatif, mais pas déterminée d'un point de vue quantitatif, dans un ensemble préétabli de conditions d'analyse (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Limite de quantification (LQ) : Concentration minimale d'un composant qui peut être quantifiée avec une précision et une cohérence acceptables. Elle correspond souvent au triple de la limite de détection environ (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Limite maximale Codex pour les résidus (LMR) de médicaments vétérinaires : Concentration maximale de résidus résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids du produit frais) que la Commission du Codex Alimentarius recommande d'autoriser légalement ou de reconnaître comme admissible dans un ou sur un aliment (Commission du Codex Alimentarius : Manuel de procédure, dix-neuvième édition, 2010).

Résidu marqueur (médicaments vétérinaires) (MR) : Médicament souche, ou l'un de ses métabolites, ou combinaison de ces derniers, ayant un rapport avec la concentration de résidu total préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique dans chacun des tissus comestibles, à tout moment entre l'administration du médicament et la dissipation des résidus jusqu'à une concentration qui soit sans danger (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

MR:TR : Ratio entre le résidu marqueur (MR) et le résidu total (TR) préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique.

Aliment médicamenteux : Mélange d'un ou plusieurs médicaments vétérinaires avec un ou plusieurs aliments pour animaux, prêt à être commercialisé et destiné à être administré aux animaux sans transformation supplémentaire, pour ses propriétés préventives ou curatives ou pour d'autres propriétés conférées à un produit médicamenteux (FAO, OMS, 2008).

Aliment non médicamenteux : Aliment destiné aux animaux et qui ne contient pas de médicaments vétérinaires de manière intentionnelle.

Animal non cible : Animal ayant été 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.

Résidus de médicaments vétérinaires : Substances souches et/ou leurs métabolites présents dans toute portion comestible de produits d'origine animale, y compris les résidus des impuretés associées aux médicaments vétérinaires considérés (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Évaluation des risques : Processus scientifique comportant les étapes suivantes : (i) identification des dangers ; (ii) caractérisation des dangers ; (iii) évaluation de l'exposition ; et (iv) caractérisation des risques (FAO, OMS, 2018a).

Séquencement : Ordre de production préplanifié des aliments médicamenteux, permettant de maîtriser le transfert de médicaments vétérinaires vers les lots suivants d'aliments pour animaux cibles ou non cibles.

Classe d'animaux cible : Animal, y compris sa classe de production, pour lequel l'usage d'un médicament vétérinaire est approuvé, et à qui ledit médicament est administré de manière intentionnelle.

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 le médicament vétérinaire présent dans l'alimentation.

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 médicamenteux au moyen des mêmes équipements et après une ou plusieurs procédures d'atténuation (par exemple, rinçage, séquençement ou nettoyage physique).

Médicament vétérinaire : Toute substance appliquée ou administrée à des animaux producteurs de nourriture (race de boucherie ou race laitière, volaille, poissons, abeilles, etc.), qu'elle soit utilisée dans un but thérapeutique, prophylactique ou diagnostique, ou en vue de modifier des fonctions physiologiques ou le comportement (EHC 240 : Principes et méthodes pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments, 2009).

Temps de retrait et temps d'attente : Délai entre la dernière administration d'un médicament et le prélèvement de tissus ou produits comestibles sur un animal traité, garantissant que la teneur des résidus de médicament dans les aliments est conforme à la limite maximale de résidu pour ce médicament vétérinaire (CAC/MISC 5-1993).

PARTIE 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
(pour recueil d'observations)****Proposition**

Des niveaux d'action pour la présence inévitable et accidentelle de résidu de médicaments vétérinaires dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles ayant été exposés au transfert inévitable et accidentel 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 niveau réalisable après la mise en œuvre de mesures d'atténuation conformément au Code d'usages pour une bonne alimentation animale.

- Q1. Quelle méthodologie le CCRVDF devrait-il employer pour définir les niveaux d'action en tenant compte de la présence de résidus liée au transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des animaux non cibles ?**
- Q2. Quelles considérations devraient servir à déterminer un niveau maximal acceptable de transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des animaux non cibles ?**

Critères généraux sur l'approche proposée

1. 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 uniquement servir de base lorsque le cadre défini dans le Code d'usages pour une bonne alimentation animale (CXC 54-2004), les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et l'analyse des dangers – points critiques pour leur maîtrise (HACCP) minimise le transfert des médicaments vétérinaires.
2. Les niveaux d'action devraient servir uniquement à couvrir des situations dans lesquelles de faibles niveaux de résidu de médicaments vétérinaires homologués sont détectés de manière systématique par une autorité nationale dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque les études menées par ladite autorité nationale confirment que la source provient d'un transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale.
3. 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.
4. Aucun niveau d'action pour les animaux non cibles ne devrait être développée lorsque l'usage des médicaments vétérinaires n'est pas autorisé/approuvé.
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 par le Codex (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 valeur sanitaire de référence (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 devraient reposer sur la quantité inévitable et accidentelle de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à des 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 produit comestible pour lequel des niveaux d'action sont proposés.

Q3. Les critères proposés sont-ils adaptés ?

Procédure proposée

1. Les quatre étapes suivantes visent 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, 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. Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux

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

Étape 3. Niveaux d'action

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

2. Il est suggéré que le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF) effectue l'**étape 1** (Évaluation de l'exposition par voie alimentaire chez les animaux), l'**étape 2** (Estimations de niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires d'origine animale) et l'**étape 3** (Niveaux d'action). Puis, dans le cadre de l'**étape 4**, le CCRVDF est invité à demander au JECFA de mener une évaluation appropriée de l'exposition, reposant sur le niveau d'action proposé établi lors de l'**étape 3**. Il est suggéré qu'un groupe de travail électronique (GTE) au sein du CCRVDF se charge de l'**étape 1** à l'**étape 3**.
3. Lorsqu'il demandera cette évaluation de l'exposition auprès du JECFA dans le cadre de l'**étape 4**, le CCRVDF devrait :
 - 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 ;
 - c) demander au JECFA d'estimer un ratio résidu marqueur/résidu total (MR:TR) approprié, sur la base des ratios MR:TR établis dans les espèces animales cibles, en mettant en application les facteurs de sécurité sanitaires requis si un ratio MR:TR n'était pas disponible pour le ou les produits affectés ;
 - d) demander au JECFA si l'exposition découlant des résidus présents dans les aliments qui proviennent de l'usage intentionnel du médicament vétérinaire ainsi que des résidus présents dans les aliments qui résultent du ou des niveaux d'action proposés dépasse la valeur sanitaire de référence (VSR) établie.
4. Les données telles que celles liées au transfert et au suivi des résidus, émanant de publications scientifiques évaluées par les pairs et/ou précédemment examinées par des autorités de réglementation, peuvent servir à définir des niveaux d'action pour les résidus dans les produits alimentaires issus d'animaux non cibles, provenant du transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans des aliments destinés aux animaux non cibles.
 - a) Les données de suivi des résidus émanant d'une autorité nationale, y compris les données de retraçage 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 qui pourra alors utiliser ces données pour proposer un niveau d'action dans le cadre de l'**étape 3**.
5. Les détails des quatre étapes générales proposées 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 sont présentés ci-après.

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

- a) Le transfert de médicaments vétérinaires présents dans les aliments ou les ingrédients pour aliments destinés à des animaux non cibles sera identifié.
- b) Les niveaux d'exposition anticipés pour les animaux non cibles seront estimés, en tenant compte des points suivants :

Option 1 – Taux de transfert hypothétiques de x % de la dose la plus élevée autorisée pour le médicament vétérinaire dans les aliments destinés à des animaux cibles (par exemple, x % = 1 %, 2,5 %, 3 % ou 5 %).

Option 2 – La concentration attendue de transfert inévitable et accidentel de médicaments vétérinaires dans les aliments non médicamenteux destinés aux animaux définie par les usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication (par exemple, concentration maximale observée, concentration médiane ou concentration au 95^e centile de transfert de médicament vétérinaire détecté selon des études sur l'alimentation animale ou des usines d'aliments pour animaux).

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

a) Calcul des facteurs de transfert (TF)

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).

Les TF se calculent comme suit :

$$TF = \frac{\text{niveau de résidus dans les produits comestibles d'origine animale (lait, œufs ou tissus) (poids humide), exprimé en mg/kg}}{\text{niveau de transfert de médicament vétérinaire dans la ration alimentaire totale (poids sec), exprimé en mg/kg}}$$

Remarques :

- Le niveau le plus élevé de résidu dans le tissu animal individuel sera utilisé dans les calculs de TF. En l'absence de données sur le résidu le plus élevé, le résidu moyen sera utilisé.
- 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 : $LQ \div$ concentration dans l'alimentation animale.
- Dans le cas où les niveaux de résidu inférieurs à la LQ sont utilisés si les valeurs de résidu se trouvent entre la LD de la méthode d'analyse et la LQ, alors que les valeurs de résidu sont inférieures à la LD, les données ne seront pas utilisées.
- 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 devront être privilégiées pour le calcul des TF.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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 médicaments vétérinaires anticipé

Les niveaux de transfert des médicaments vétérinaires anticipés dans les produits animaux comestibles (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 (**Option 1**) 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 (**Option 2**) du niveau observé maximal ou du niveau de transfert au 95^e centile, tel que mesuré dans les aliments non médicamenteux pour animaux, émanant d'études sur les usines d'aliments pour animaux fonctionnant habituellement dans de bonnes conditions de fabrication.

Niveau de résidu anticipé = TF × niveau de transfert du médicament vétérinaire dans la ration alimentaire totale destinée aux animaux (poids sec)

Étape 3 : Niveaux d'action

Des niveaux d'action pour les produits alimentaires issus d'animaux non cibles peuvent être recommandés sur la base des niveaux de résidu anticipés dans les produits alimentaires issus d'animaux exposés dans des conditions pratiques, et en tenant compte de l'utilisation potentielle de la DJA disponible pour ces médicaments vétérinaires découlant de l'exposition supplémentaire aux produits alimentaires identifiés.

Remarques :

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

1. la concentration estimée au moyen du TF ; ou
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 homologués sont détectés de manière systématique par une autorité nationale dans les produits comestibles issus d'animaux non cibles, et lorsque des études menées par ladite autorité nationale 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

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 dose journalière admissible (DJA)) et l'exposition aiguë (reposant sur la dose de référence aiguë (DrfA), lorsque cette dernière est définie) utilisées par le JECFA.

Remarques :

- 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).
- Une estimation des ratios résidu marqueur/résidu total préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique (MR:TR) peut être requise.
- L'extrapolation des ratios MR:TR d'une espèce vers une espèce associée (par exemple, d'un ruminant vers un autre ruminant) semble réalisable si :
 - Des ratios MR:TR identiques ou très similaires existent pour les tissus/produits de deux espèces associées ; et/ou
 - Les ratios MR:TR dans les tissus/produits d'une espèce associée s'élèvent à 1.
- 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.
- 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.

Questions supplémentaires

Les questions suivantes doivent toujours être examinées par la vingt-sixième session du CCRVDF :

Q4. Quelle approche devrait être utilisée pour estimer le niveau de transfert des médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale qui ne sont pas destinés à des animaux cibles dont les résidus (du médicament vétérinaire) ne devraient pas apparaître dans les animaux cibles (par exemple, taux de transfert hypothétiques, niveaux de résidu les plus élevés dans les aliments produits dans les usines d'aliments pour animaux, etc.) ?

Q5. Quelles hypothèses devraient être formulées lors du calcul des TF ?

Q6. Quelle importance devrait être accordée aux données de suivi lorsque des données de suivi pertinentes sont disponibles ?

Q7. Quelle approche devrait être adoptée pour déterminer un ratio MR:TR (résidu marqueur/ résidu total préoccupant sur le plan toxicologique ou microbiologique) approprié lorsqu'il n'existe aucune donnée radiomarquée spécifique pour une exposition par voie alimentaire, due au transfert de médicaments vétérinaires ?

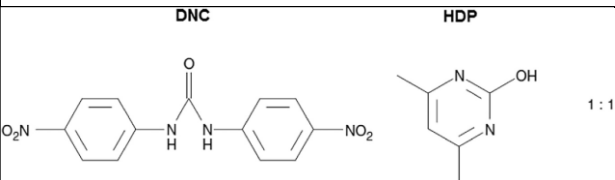
Q8. Existe-t-il d'autres considérations qui n'ont pas été prises en compte dans cette procédure d'évaluation des risques ?

Q9. Les rôles et les responsabilités proposés sont-ils appropriés dans l'établissement de niveaux d'action ?

PARTIE II
ÉTUDE PILOTE
ESTIMANT LES NIVEAUX D'ACTION POUR LE TRANSFERT INÉVITABLE ET ACCIDENTEL DE NICARBAZINE DANS LES
ŒUFS DE POULE
(pour information)

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-N,N'-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	 <p>(Tarbin <i>et al.</i>, 2005)</p>
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)	<p>Règlement (UE) n° 574/2011 de l'UE</p> <p>Matières premières des aliments pour animaux – 1,25</p> <p>Aliments composés pour équidés, oiseaux pondeurs et poulettes destinées à la ponte (> 16 semaines) – 1,25</p> <p>autres espèces animales – 3,75</p> <p>Réglementation brésilienne (MAPA, 2016)</p> <p>Matières premières des aliments pour animaux – 1,25</p>
Contenu maximal dans les aliments provenant d'espèces non cibles (mg/kg)	<p>Règlement (CE) 124/2009 de l'UE</p> <p>Denrées alimentaires d'origine animale provenant d'espèces autres que les poulets</p> <p>d'engraissement (mg/kg) :</p> <p>Œufs 0,3, lait 0,005, foie 0,3, rognons 0,1, autres denrées alimentaires 0,05</p> <p>Nouvelle-Zélande Œufs 0,3</p>

- 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.
- 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/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 6 560 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.
- 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 volaille⁵

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) b) 80 (33, 47) b) 58 (34, 24) b) 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

⁵ 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

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 des niveaux hypothétiques de 1 %, 2,5 %, 3 % et 5 % du niveau maximal autorisé de 125 mg/kg pour les poulets de chair entraînerait des niveaux de transferts de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses de 1,25, 3,125, 3,75 et 6,25 mg/kg, respectivement.

Option 2

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. Les chercheurs ont déclaré que, en raison du potentiel électrostatique élevé de la nicarbazine, cette dernière avait tendance 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, 5,0, 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

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 4 % 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 5 % (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.

« 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 et/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).

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

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 2 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).

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. Par conséquent, le TF médian s'élève à **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 CC α 0,012 CC β	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 × S/B (Primus <i>et al.</i> , 2003) ^B LQ = 10 × 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 = 0,0195 x + 0,05 », d'après Mortier <i>et al.</i> , 2005								

b) Calcul du niveau de transfert des médicaments vétérinaires anticipé dans les œufs**Option 1**

Compte tenu du transfert de nicarbazine dans les aliments destinés aux poules pondeuses à 1, 2,5, 3 et 5 %, et supposant un facteur de transfert médian de **0,10**, les niveaux de résidu de nicarbazine attendus dans les œufs avec un taux de transfert de 1, 2,5, 3 et 5 % s'élèveraient à 125 µg/kg (TF_{œuf} × niveau de résidu dans les aliments pour animaux = 0,10 × 125 mg/kg d'aliments pour animaux × 1 %), 312,5 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg d'aliments pour animaux × 2,5 %), 375 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg d'aliments pour animaux × 3 %) et 625 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg d'aliments pour animaux × 5 %), respectivement.

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

Selon l'équation ci-avant, les résidus de DNC dans l'œuf s'élevant à 61,5, 158, 190 et 318 µg/kg seraient anticipés à un transfert dans l'alimentation animale de 1, 2,5, 3 et 5 % du niveau maximal autorisé de 125 mg/kg.

Option 2

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 ($TF_{\text{œuf}} \times$ niveau de résidu dans les aliments pour animaux = 0,10 × 2.2 mg/kg d'aliments pour animaux).

Étape 3. Niveaux d'action

Les niveaux de résidu de nicarbazine anticipés dans les œufs calculés à partir du TF médian, en supposant des taux de transfert hypothétiques (**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**) sont récapitulés dans le **Tableau 5**. Les niveaux de résidu de nicarbazine dans les œufs à des niveaux hypothétiques de transfert de 1, 2,5, 3 et 5 % seraient de 125, 312,5, 375 et 625 µg/kg, respectivement (**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)	2,5 % (3,125 mg/kg d'aliments pour animaux)	3 % (3,75 mg/kg d'aliments pour animaux)	5 % (6,25 mg/kg d'aliments pour animaux)	2,2 mg/kg d'aliments pour animaux
Œuf	0,10	125	312,5	375	625	220

Dans l'exemple actuel, le niveau de résidu de nicarbazine anticipé de 220 µg/kg a été choisi comme valeur pour utiliser dans l'évaluation de l'exposition humaine reposant sur des études sur des usines d'aliments pour animaux (**Option 2**).

Si aucune donnée démontrant la quantité de médicaments vétérinaires transférée de manière inévitable et accidentelle dans les aliments pour animaux après les étapes d'atténuation n'est disponible, 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

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.

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 23 % de la limite supérieure de la DJA de 900 µg/kg p.c.

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**).

Étant donné qu'aucun ratio résidu marqueur/résidu total (MR:TR) n'est disponible pour les œufs, le ratio MR:TR 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)	MR:TR	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

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.

Il est également possible de demander l'avis du JECFA concernant une estimation du ratio MR:TR approprié pour les œufs, reposant sur les ratios MR:TR établis dans l'espèce animale cible, grâce à l'application de facteurs de sécurité sanitaire, si nécessaire.

Dans cette étude pilote, il est proposé d'établir 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, 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)		

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 (CXC 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 (CXG 80-2013). Codex Alimentarius Commission. <https://www.fao.org/feed-safety/resources/resources-details/en/c/1054051/>
8. Danaher M., Campbell K., O'Keefe 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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
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) Nicarbazine 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 Planalquimica 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., Daeseleire 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>
- Remarque : L'utilisation de ce produit n'est plus approuvée aux États-Unis d'Amérique.
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://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/643>

Remarque : L'utilisation de ce produit n'est plus approuvée aux États-Unis d'Amérique.

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://animaldrugstfda.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. Nicarbazine (NICARB®) plus Bambermycins (FLAVOMYCIN®) <https://animaldrugstfda.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://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/2501>
Remarque : L'utilisation de ce produit n'est plus approuvée aux États-Unis d'Amérique.
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://animaldrugstfda.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'Keefe 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 nicarbazine 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 nicarbazine 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, Nicarbazine 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 nicarbazine in cows milk after administration of feeds containing low-levels of nicarbazine. Proceedings of the EuroResidue IV Conference, Veldhoven, The Netherlands.
45. Roila R., Branciaro 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. *Krafftutter/Feed Magazine* 85 (4): 151-159 (Part 1). *Krafftutter/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: Nicarbazine (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 Nicarbazine in Chicken Tissue at the 0.1 Part-per-Million Level, *J. Agric and Food Chem*, 28:452-454

Directives nationales et régionales

Canada

- Les aliments médicamenteux et le séquençement de production (<https://inspection.canada.ca/sante-des-animaux/aliments-du-betail/inspection-des-aliments-du-betail/medicamentes-et-le-sequencement/fra/1389362488069/1389362490053>)
- Étude de validation pour la modification des lignes directrices sur le séquençement (<https://inspection.canada.ca/sante-des-animaux/aliments-du-betail/inspection-des-aliments-du-betail/lignes-directrices-sur-le-sequencement/fra/1373325944197/1373325944713>)
- Mesure du niveau de transfert involontaire d'aliments du bétail (<https://inspection.canada.ca/sante-des-animaux/aliments-du-betail/inspection-des-aliments-du-betail/mesure-du-niveau/fra/1373325386112/1373325437132>)
- Validation des procédures d'assainissement de l'équipement pour les médicaments ou les résidus d'ingrédients non approuvés (<https://inspection.canada.ca/sante-des-animaux/aliments-du-betail/inspection-des-aliments-du-betail/assainissement-de-l-equipement/fra/1373325971995/1373325972541>)

Union européenne

- 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.
- 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
- 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&from=FR>)
- 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 [LexUriServ.do \(europa.eu\)](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009L0008&from=FR)
- 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
- 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>)
- 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. »
- 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 ».

Pièce jointe 1

Tableau : Compilation des données de 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

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	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
*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 roxarson e)	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 bambemry)	48	NS	1	0	32,9 ± 6,87	-	4,7 ± 1,86	6,2 ± 1,55	NADA 140-339

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	
	cines, +50 roxarsone)									
*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)										

ANNEXE II
LISTE DES PARTICIPANTS

Président Australie Dugald MacLachlan Department of Agriculture, Fisheries and Forestry	Vice-présidente Canada Manisha Mehrotra Health Canada
--	--

PAYS MEMBRE/ORGANISATION MEMBRE¹	OBSERVATEUR²
1. Australie	1. IFIF
2. Canada	
3. Chili	
4. Costa Rica	
5. Union européenne	
6. France	
7. Allemagne	
8. Italie	
9. Japon	
10. Mexique	
11. Nouvelle-Zélande	
12. Nigéria	
13. Norvège	
14. Suède	
15. États-Unis d'Amérique	

¹ Merci de contacter le point focal du pays membre ou de l'organisation ayant statut d'observateur pour obtenir de plus amples informations au sujet des délégués. La liste de points de contact du Codex pour les membres est disponible sur le site Internet du Codex aux adresses suivantes :
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/members/fr/>
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/observers/observers/liste-des-observateurs-du-codex/fr/>