



**COMITE SCIENTIFIQUE
DE L'AGENCE FEDERALE POUR LA SECURITE
DE LA CHAINE ALIMENTAIRE**

AVIS 15-2009

Concerne: Niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives dans les aliments pour animaux (dossier Sci Com 2004/19)

Avis approuvé par le Comité scientifique le 10 avril 2009.

Résumé

L'avis concerne la détermination de niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives (additifs coccidiostatiques et médicaments) dans les aliments pour animaux.

L'EFSA a évalué les risques pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable vers les aliments pour animaux des espèces non cibles des additifs coccidiostatiques decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazin, robenidine, salinomycin et semduramicin. Le Comité scientifique de l'AFSCA se joint aux avis que l'EFSA a publié à ce sujet. En outre, il est indiqué que la Directive 2009/8/CE a établi des taux de transfert inévitables pour 11 additifs coccidiostatiques correspondant à (i) 3% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux non cibles les moins sensibles et à (ii) 1% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux présentant une sensibilité particulière aux coccidiostatiques.

Pour ce qui concerne les résidus des autres substances pharmacologiques actives, le Comité scientifique n'est pas en mesure de fixer des niveaux de contamination tolérables pour les résidus de médicaments dans les aliments pour animaux et recommande que l'avis de l'EFSA soit demandé sur les risques pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable vers les aliments pour les espèces non cibles des médicaments autorisés en alimentation animale.

Summary

Advice 15-2009 of the Scientific Committee of the FASFC on the level of tolerable contamination of animal feed with residues of pharmacologically active substances

This advice concerns the determination of tolerable levels of contamination for residues of pharmacologically active substances (cocidiostats and drug residues) in animal feed.

EFSA has assessed the risks to animal health and public health of an inevitable cross contamination to feed of non-target species of the cocidiostats decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazin, robenidine, salinomycin and semduramicin. The Scientific Committee of FASFC joins the opinions published by EFSA. Furthermore it is indicated that Directive 2009/8/CE establishes inevitable transfer rates for 11 cocidiostats corresponding to (i) 3% of the maximum permitted content for non-target animals feed less sensitive and (ii) 1% of the maximum permitted content for animals feed with particular sensitivity to cocidiostats.

In regard to the residues of other pharmacologically active substances the Scientific Committee is not able to establish tolerable levels for drug residues in animal feed and recommends that EFSA's opinion is asked on the risks to animal health and public health of an inevitable cross-contamination to feed for non-target species of drugs authorised in animal feed.

Mots clés

Substances pharmacologiquement actives, aliments pour animaux, contamination croisée, denrées alimentaires d'origine animale

1. Termes de référence

1.1. Questions

En 2004, les questions suivantes ont été posées au Comité scientifique concernant la problématique de la détermination de niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives dans les aliments pour animaux:

1. Emettre un avis sur le document : "Niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives dans les aliments pour animaux"
2. Pour les additifs et les médicaments autorisés, en donnant la priorité aux substances présentant les risques les plus importants des points de vue toxicologique, microbiologique et pharmacologique, quels sont les niveaux de contamination en substances pharmacologiquement actives tolérables dans les aliments composés pour animaux permettant à la fois de garantir la sécurité de la chaîne alimentaire et, lorsqu'elles existent, le respect des normes des denrées issues des animaux qui les consomment ?
3. D'un point de vue sécurité alimentaire, parmi les additifs et les substances médicamenteuses autorisées dans les aliments médicamenteux en Belgique, par la législation européenne, quelles sont les substances pharmacologiquement actives qu'il conviendrait de tester prioritairement dans les études de transfert de l'aliment vers les tissus animaux ? Le Comité scientifique peut-il, pour ces substances, fixer la méthodologie qu'il conviendrait de retenir pour la réalisation de telles études (catégorie(s) animale(s), durée de l'étude, dose(s) testée(s), ...) ?

1.2. Contexte législatif

Directive 95/69/CE du Conseil du 22 décembre 1995 établissant les conditions et modalités applicables à l'agrément et à l'enregistrement de certains établissements et intermédiaires dans le secteur de l'alimentation animale et modifiant les directives 70/524/CEE, 74/63/CEE, 79/373/CEE et 82/471/CEE.

Règlement (CE) N°183/2005 du Parlement européen et du Conseil du 12 janvier 2005 établissant des exigences en matière d'hygiène des aliments pour animaux (remplace la Directive 95/69/CE).

Directive 70/524/CEE du Conseil du 23 novembre 1970 concernant les additifs dans l'alimentation des animaux.

Règlement (CE) N°1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux (remplace la Directive 70/524/CE).

Directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux.

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.

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.

1.3. Définitions

Additifs pour l'alimentation animale: des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 5, paragraphe 3 du Règlement (CE) N°1831/2003 qui stipule que «l'additif pour l'alimentation animale doit:

- a) avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux;
- b) avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale;
- c) avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement;
- d) répondre aux besoins nutritionnels des animaux;
- e) avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale;
- f) avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux, ou
- g) avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique».

Antibiotique: antimicrobien produit par ou dérivé d'un micro-organisme, capable de détruire ou d'empêcher la croissance d'autres micro-organismes (Règlement (CE) N°1831/2003).

Antimicrobien: toute substance produite de manière synthétique ou naturelle utilisée pour détruire ou empêcher la croissance de micro-organismes tels que les bactéries, les virus ou les champignons, ainsi que des parasites, en particulier les protozoaires (Règlement (CE) N°1831/2003).

Coccidiostatiques et histomonostatiques: substances destinées à détruire ou à inhiber les protozoaires (Règlement (CE) N°1831/2003). Les substances coccidiostatiques sont autorisées pour la prévention des coccidioses dans une ou plusieurs espèces animales.

Contamination croisée: Une usine d'aliments pour animaux produit une large série de d'aliments composés. C'est pourquoi, dans la même ligne de production, différents aliments composés sont fabriqués l'un après l'autre. Au changement d'un produit à l'autre, des traces du premier produit peuvent rester dans la ligne de production et finir dans le début de production du produit suivant. Le transfert d'un batch de production au suivant est appelé contamination croisée (EFSA, 2008a).

Les espèces animales cibles: les espèces animales ou les catégories d'animaux au sein d'une espèce pour lesquelles la substance pharmacologiquement active considérée est autorisée.

Les espèces animales non-cibles: les espèces animales pour lesquelles le composé n'est pas autorisé.

Prémélanges: les mélanges d'additifs pour l'alimentation animale ou mélanges d'un ou de plusieurs additifs pour l'alimentation animale avec des matières premières pour aliments des animaux ou de l'eau utilisée comme supports, qui ne sont pas destinés à l'alimentation directe des animaux (Règlement (CE) N°1831/2003).

Vu les discussions durant les réunions de groupe de travail des 29 juin 2004, 28 septembre 2004, 3 mai 2005 et les séances plénières des 11 juin 2004, 10 septembre 2004, 8 octobre 2004, 5 novembre 2004, 10 décembre 2004, 14 janvier 2005, 11 février 2005, 11 mars 2005, 8 avril 2005, 13 mai 2005, 10 juin 2005, 9 septembre 2006, 5 septembre 2008, 13 mars 2009, 10 avril 2009

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

2. Introduction

Dans le cadre de ce dossier, trois méthodes ont été proposées pour établir des niveaux de contamination tolérables pour les additifs et les médicaments dans les aliments pour animaux.

Le Comité scientifique a évalué une première méthode (1) présentée en annexe de la note explicative dans un document intitulé "Niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives dans les aliments pour animaux". Les propositions contenues dans ce document s'inspirent en très grande partie du document de travail fourni antérieurement par OVOCOM et sur lequel le Comité scientifique avait émis un avis négatif (Avis 2002/29 du 29/10/2003: Valeurs limites dans les aliments composés pour les résidus d'additifs et de médicaments vétérinaires résultant de contaminations croisées).

Le Comité scientifique a émis les remarques suivantes sur la méthode (1) proposée:

- La dose sans effet indésirable observé (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) déterminée sur des animaux de laboratoire ne peut pas être appliquée aux animaux d'élevage.
- Il n'a pas été tenu compte du fait que la toxicocinétique et le métabolisme des substances actives doivent faire l'objet d'études spécifiques par espèce animale. Des lignes directrices en la matière existent (Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin – EMEA/CVMP/187/00-final).
- L'utilisation de LMR (Limite Maximale en Résidus) existantes pour le calcul d'un niveau de contamination tolérable ne prend pas en considération le fait que l'utilisation d'additifs ou de médicaments vétérinaires dans un cadre légal est souvent assortie d'un délai avant abattage. De ce fait, l'éleveur ayant acquis des aliments contenant des résidus, suite à une contamination croisée, peut, en toute bonne foi, faire abattre ses animaux, récolter des œufs ou du lait le jour même où l'animal a consommé ces aliments.

Suite à cette évaluation négative de cette méthode (1) (l'évaluation n'a pas résulté en un avis), la D.G. Politique de Contrôle a proposé une méthode alternative (2). Cette méthode fait intervenir un taux maximum de contamination croisée tolérable. Dans cette méthode, les niveaux tolérables de contamination sont calculés par formule mathématique et des chiffres sont proposés.

La méthode alternative (2) fait certaines hypothèses de départ: 100% d'absorption, absence de métabolisation, absence d'accumulation et répartition homogène dans l'animal des substances. Le Comité scientifique est d'avis que ces hypothèses de départ ne correspondent pas à la réalité.

Le Comité scientifique a proposé une autre approche pour fixer des niveaux de contamination tolérable dans les aliments pour animaux sans poser de problème de non conformité dans les denrées alimentaires d'origine animale. Selon cette méthode, les niveaux tolérables de contamination sont établis, au cas par cas, sur base d'études de transfert sur animaux.

Cette méthode (3) requiert des études (bibliographiques ou expérimentales) sur les facteurs de transfert.

Les facteurs de transfert sont déterminés en faisant le rapport de la concentration (sur base du produit humide) du composé/ élément dans le produit animale (mg/kg) sur la concentration (sur le produit sec) du composé/élément dans l'aliment (mg/kg). Les facteurs de transfert tiennent compte de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'excrétion.

Une des difficultés de ce dossier est la mise à disposition des facteurs de transfert. Une base de données de 2500 facteurs de transfert individuel a été composée par TNO Nutrition and Food Research (Leeman, 2004; Leeman *et al.*, 2007). Cette base de données ne contient pas de facteurs de transfert pour les substances pharmacologiquement actives visées.

En 2007 et 2008, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a évalué les risques pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable vers les aliments pour animaux des espèces non cibles de 11 additifs coccidiostatiques. Ces avis constituent une nouvelle approche pour la détermination de niveaux de contamination tolérables pour les résidus d'additifs coccidiostatiques dans les aliments pour animaux.

3. Avis

3.1. Détermination des niveaux de contamination tolérables pour les résidus de substances pharmacologiquement actives dans les aliments pour animaux

Pour les additifs et les médicaments mentionnés ci-dessous, en donnant la priorité aux substances présentant les risques les plus importants des points de vue toxicologique, microbiologique et pharmacologique, il est demandé au Comité scientifique de déterminer les niveaux de contamination en substances pharmacologiquement actives tolérables dans les aliments composés pour animaux permettant à la fois de garantir la sécurité de la chaîne alimentaire et, lorsqu'elles existent, le respect des normes des denrées issues des animaux qui les consomment.

Additifs coccidiostatiques : decoquinate¹, momensin-sodium, robenidine, chlorhydrate de robenidine, lasolacid sodium, halofuginone, halofuginone bromhydrate, narasin, salinomycin-sodium, maduramycin ammonium, diclazuril, narasin, nicarbazin, semduramicin-sodium.

Médicaments : tetracycline, lincomycin, spectinomycin, flubendazole, fenbendazole, tilmicosin, sulfadiazine, oxytetracycline, tylosine phosphate, apramycin, valnemulin, colistin sulphate, ivermectin, amoxicillin, trimethoprim, acteylisovaleryltylosin, paracetamol, tiamulin fumarate, doxycycline hyclate, florfenicol.

3.1.1. Détermination des niveaux de contamination tolérables pour les additifs coccidiostatiques

Onze additifs coccidiostatiques sont actuellement autorisés en alimentation animale. L'EFSA a émis plusieurs avis sur les risques pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable de ces additifs coccidiostatiques vers des aliments pour animaux non cibles.

Decoquinate

Le decoquinate sodium est un agent coccidiostatique quinoline autorisé comme additif pour l'alimentation animale par le Règlement (CE) N° 1289/2004 pour emploi chez les poulets à l'engrais à une concentration de maximum 40 mg/kg avec une période d'attente de 3 jours pour toutes les espèces cibles.

Le decoquinate a été approuvé pour emploi comme produit médical vétérinaire chez les veaux, et les moutons. Cependant, il n'est pas autorisé chez les animaux produisant du lait pour la consommation humaine. La dose la plus basse recommandée chez les veaux et les agneaux est de 50 mg/kg aliment (EFSA, 2008a).

Le decoquinate a été inclus à l'annexe II du Règlement (CEE) N° 2377/90 impliquant qu'une limite maximale en résidus (LMR) n'est pas nécessaire pour les tissus comestibles des espèces bovines et ovines.

¹ Les molécules sont mentionnées en anglais

Une dose journalière acceptable (acceptable daily intake, ADI) de 0,075 mg/kg poids corporel par jour a été calculée pour le decoquinatate par application d'un facteur d'incertitude de 200 (EFSA, 2008a).

Le decoquinatate est un coccidiostatique non ionophore qui a été utilisé comme coccidiostatique pour plusieurs années dans différentes espèces animales, volaille, petits ruminants, chevaux et bovins sans effets néfastes (EFSA, 2008a).

L'exposition du consommateur a été calculée sur base d'études cinétiques réalisées chez les poulets et les poules pondeuses. Une extrapolation linéaire des résultats donne une idée des concentrations en résidus dans les poulets qui avaient été nourris d'aliments contaminés à un niveau de 10% de la dose maximale autorisée (4 mg/kg d'aliments) et dont le temps d'attente était égal à 0.

L'extrapolation linéaire de ces données pour un temps d'attente de 24 heures donne des concentrations estimées de respectivement 12, 51, 63, 30 et 75 µg d'équivalents de decoquinatate /kg dans respectivement les œufs, le foie, les reins, les muscles et la peau/graisse. L'exposition totale du consommateur équivaldrait alors à 33,4 µg/jour pour une personne de 60 kg ou 0,56 µg/kg poids corporel, ce qui correspond à 0,75% de l'ADI de 75 µg/kg poids corporel, tel que proposé par le Panel EFSA *on Additives and Products or Substances used in Animal Feed* (FEEDAP).

Le Panel EFSA *on Contaminants in the Food Chain* (CONTAM) a conclu qu'il n'y a pas d'indication d'un risque appréciable pour la santé du consommateur par l'ingestion de résidus de decoquinatate dans les tissus animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale autorisée dans les aliments pour les espèces cibles (EFSA, 2008a).

Diclazuril

Le diclazuril est un composé de la famille des triazinones utilisé comme additif pour le contrôle des coccidioses. Le diclazuril hydrochloride est un composé de synthèse non ionophore autorisé par le Règlement (CE) N°1800/2004 comme coccidiostatique à une concentration maximale de 1 mg/kg d'aliment complet chez les poulets et les dindons à l'engrais (respectivement maximum 12 et 16 semaines) avec une période d'attente de 5 jours et chez les poules jusqu'à maximum 16 semaines.

Dans un avis, le Panel FEEDAP considère qu'une période d'attente de 0 jour est acceptable pour les poulets et les dindons à l'engrais. Il propose de fixer les LMR à 1,5, 1, 0,5 et 0,5 mg/kg de tissu humide pour le foie, les reins, les muscles et la graisse/peau des espèces cibles (EFSA, 2008b,d).

Le Panel FEEDAP a évalué l'emploi de diclazuril chez les lapins à l'engrais et pour la reproduction. Il estime qu'une dose de 1 mg/kg est sûre. Il propose une période d'attente de 1 jour et des LMR de 2,5, 1, 0,15 et 0,3 mg/kg dans le foie, les reins, les muscles et la graisse des lapins (EFSA, 2008c,d).

Le diclazuril est inscrit à l'annexe II du Règlement (CE) N°2377/90 comme médicament vétérinaire pour usage oral chez tous les ruminants et les porcins. La dose recommandée est de 1 mg/kg poids corporel pour les agneaux et de 5 mg/kg poids corporel pour les bovins et les cochons pour une seule administration orale. Aucune LMR n'a été établie pour le diclazuril chez les ruminants et les porcins. Le codex alimentarius a établi une LMR internationale pour les moutons, les volailles et les lapins de 3, 2, 1 et 1 mg/kg dans le foie, les reins, muscles et la peau/graisse pour l'emploi de diclazuril comme médicament vétérinaire.

Une ADI de 29 µg/kg poids corporel a été retenue par le Panel FEEDAP (EFSA, 2008d).

Le diclazuril a une toxicité orale faible pour les espèces animales cibles et non cibles. La série limitée d'études de tolérances sur les espèces non cibles, incluant les canards, les

cailles et les pintades, ainsi que les cochons et les ruminants, ne fournit pas de preuves qu'une ingestion accidentelle d'aliments destinés aux espèces cibles, contenant du diclazuril à la teneur maximale autorisée (1 mg/kg), présente un risque pour la santé des espèces animales non cibles (EFSA, 2008d).

Aucune donnée n'est disponible concernant la teneur en résidus de diclazuril dans le lait, la viande ou les tripes provenant d'espèces non-cibles. L'exposition du consommateur a été estimée sur base de données cinétiques après un temps d'attente de 1 jour chez des lapins qui avaient reçu la dose maximale de 1 mg/kg aliments. Ces données ont été extrapolées au niveau de concentration de 0,1 mg/kg d'aliments (10% de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles). La consommation globale de lapin (100 g de foie, 300 g de muscles, 50 g de peau/graisse et 50 g de reins) et d'œufs de poule (100 g) pourrait mener à une ingestion d'environ 0,40 µg/kg poids corporel par jour, ce qui correspond à environ 1,5% de l'ADI de 29 µg/kg poids corporel, tel que proposé par le Panel FEEDAP. Bien que la cinétique et le dépôt dans les tissus puissent différer entre le lapin et les espèces non-cibles, il est peu probable que l'ADI soit dépassé (EFSA, 2008d).

C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu que la série de données limitée ne fournit pas d'indication d'un risque appréciable pour la santé du consommateur par l'ingestion de résidus de diclazuril dans les produits issus d'animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% du niveau maximale autorisé pour les espèces cibles (EFSA, 2008d).

Halofuginone

L'halofuginone hydrobromide est un composé quinazolinone dérivé des plantes et non ionophore autorisé comme additif coccidiostatique chez les poulets à l'engrais, les poules destinées à la ponte jusqu'à l'âge de 16 semaines, les dindons jusqu'à l'âge de 12 semaines à une concentration maximale de 3 mg/kg (Règlement (CE) N°2004/C50/01). La période d'attente est de 5 jours avant abattage.

L'halofuginone lactate est autorisé chez les veaux comme produit vétérinaire à une dose de 100 µg/kg poids corporel. Une LMR a été fixée dans les tissus bovins: 10 µg/kg dans les muscles, 25 µg/kg dans la graisse, 30 µg/kg dans le foie et les reins (Règlement (CE) N° 2908/2000).

La concentration maximale de 3 mg/kg pour les espèces cibles peut présenter un risque sérieux pour la santé de certaines espèces animales non-cibles comme les perdreaux et les cailles. Certaines espèces aviaires comme les pintades, les cailles, les oies, ainsi que les poules pondeuses et les lapins ont montré un refus d'alimentation ou une ingestion réduite d'aliments à cette concentration (EFSA, 2008e).

Une contamination croisée dans les aliments au niveau de 10% (0,3 mg/kg aliments) de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles, peut résulter en une ingestion chez les espèces non-cibles de 15 µg/kg poids corporel, ce qui correspond entre autres à la moitié de la «no observed effect levels» (NOEL) basée sur la toxicité reproductive chez les lapins (30 µg/kg poids corporel par jour) et une étude de reproductivité multi-générationnelle réalisée sur les souris (34 µg/kg de poids corporel par jour). C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu que des effets négatifs chez des animaux non-cibles à la suite d'une contamination croisée au niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale autorisée des animaux cibles, étaient improbables.

Il n'y pas de données cinétiques, ni de données quantitatives concernant les teneurs en résidus d'halofuginone dans le lait, la viande ou les tripes d'animaux non-cibles. C'est pourquoi, l'exposition du consommateur a été estimée sur base de données pour les œufs et de données cinétiques obtenues sur des poulets de chair avec un temps d'attente quasiment inexistant. Les données ont été extrapolées aux aliments contaminés à l'halofuginone à une teneur correspondant à 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles. Sur base de cela, l'exposition maximale a été estimée à 0,1 µg/kg poids corporel à partir des

œufs et à 0,29 µg équivalents /kg poids corporel pour une personne de 60 kg à partir du foie, des reins, des muscles et de la peau/graisse (EFSA, 2008e).

Tenant compte de la nature inconnue et de la toxicité des résidus dans la volaille, le Panel CONTAM a conclu qu'il ne pouvait tirer de conclusions concernant l'impact d'une telle exposition.

Lasalocid

Le lasalocid sodium est un agent ionophore carboxylique polyether autorisé, suivant les Règlements n°(CE) 2430/1999 et 1455/2004, comme coccidiostatique pour les poulets à l'engrais, les poules destinées à la ponte (jusqu'à l'âge de 16 semaines) et les dindons (jusqu'à l'âge de 12 semaines) avec un maximum de substance active dans l'aliment de 125 mg/kg et une période d'attente de 5 jours.

Le lasalocid sodium est enregistré aux Etats-Unis pour les moutons, les bovins, les lapins, les poulets et les dindons comme agent anticoccidien et promoteur de croissance (EFSA, 2007a).

Dans les pays tiers, le lasalocid sodium est autorisé comme promoteur de croissance chez les moutons, les bovins et les lapins. Les niveaux autorisés dans les aliments sont, avec une concentration maximale de 33 mg/kg pour les bovins et les moutons et une concentration entre 68 et 113 mg/kg pour le traitement des coccidioses hépatiques chez le lapin, plus faibles que ceux utilisés pour la prévention des coccidioses au sein de l'UE (EFSA, 2007a).

L'induction d'une résistance et/ou résistance croisée n'a pas été observée sous les conditions expérimentales (EFSA, 2004a). Les espèces les plus sensibles sont les chiens, les veaux, les chevaux et les lapins.

Le Panel CONTAM a conclu que l'ingestion accidentelle d'aliments pour poules, contenant du lasalocid dans la plus grande concentration autorisée de 125 mg/kg, pouvait provoquer des intoxications alimentaires chez les animaux non-cibles.

Le Panel FEEDAP (EFSA, 2004a) a établi une ADI de 5 µg/kg poids corporel par jour sur base d'une NOEL de 0,5 mg/kg poids corporel par jour reposant sur les résultats d'une étude de toxicité chronique sur le rat et l'application d'un facteur d'incertitude de 100. De plus, sur base de nombreuses études utilisant des échantillons de microbiote d'estomac humain, une ADI microbiologique a été établie par le CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products) à 4,91 µg/kg poids corporel par jour (EMA, 2004).

Bien que le lasalocid ne soit pas autorisé dans les produits vétérinaires, cette substance a été incluse par le Règlement N° (CE) 1055/2006 à l'annexe I du Règlement N° (CE) 2377/90 avec une limite maximale en résidus pour les muscles, peau/graisse, le foie et les reins chez les volailles (les espèces cibles) de respectivement 20, 100, 100 et 50 µg/kg et à l'annexe II avec une LMR de 150 µg/kg dans les œufs.

Les informations du Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) entre avril 2002 et avril 2006 ont montré 9 incidents dans lesquels du lasalocid a été trouvé dans les aliments des espèces animales non cibles. Les quantités détectées étaient comprises entre 0,003 et 12,07 mg/kg avec une valeur extrême de 64,6 mg/kg (EFSA, 2007a).

La contamination croisée d'aliments destinés aux animaux non-cibles au niveau hypothétique de 10% (12,5 mg/kg) de la concentration maximale autorisée dans les aliments pour animaux cibles, peut résulter en une ingestion de 0,6 mg/kg poids corporel par jour. Ce niveau dépasse légèrement la NOEL de 0,5 mg/kg poids corporel, comme déduit d'essais sur des animaux, effectués en fonction de la reconnaissance du lasalocid en tant que coccidiostatique chez la volaille. Malgré tout, le Panel CONTAM en a conclu que des effets indésirables chez des animaux non-cibles en conséquence d'une contamination croisée, étaient improbables. Des études cinétiques et des déterminations de teneurs en résidus ont démontré que les

œufs de poules et de cailles pouvaient contenir des concentrations élevées en lasalocid. Le dépôt de résidus dans les œufs montre un lien linéaire avec la concentration dans les aliments. Des expériences ont prouvé que la LMR provisoire de 150 µg/kg pourrait être dépassée si les aliments pour poules étaient contaminés au niveau de 2% (2,5 mg/kg) de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles.

La contamination croisée peut également engendrer des résidus indésirables dans le foie des ruminants. Des modélisations ont démontré qu'une contamination croisée de 10% pouvait donner lieu à des concentrations de résidus de 1400 et 2500 µg/kg respectivement chez les ovins et les bovins. Des évaluations de l'exposition du consommateur humain démontrent que les produits animaux issus d'animaux non-cibles nourris avec des aliments ayant subi une contamination croisée à hauteur de 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles, pouvaient mener à des expositions qui dépassent légèrement l'ADI de 5 µg/kg poids corporel, tel que fixé par le Panel FEEDAP. Considérant qu'une exposition aux résidus de lasalocid en conséquence d'une contamination croisée est peu probable, le Panel CONTAM a conclu que des effets secondaires indésirables à la suite d'une exposition à des résidus de lasalocid étaient improbables.

Il est malgré tout recommandé que les aliments destinés aux espèces non-cibles, en particulier aux poules pondeuses, soient contrôlés fréquemment. La même chose vaut pour les aliments des bovins et des ovins et pour les foies de ces espèces animales.

Le Panel CONTAM a conclu que les effets néfastes chez les consommateurs, suite à l'exposition à des résidus de lasalocid dans les produits d'animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau de 10% de la teneur maximale autorisée dans l'aliment, ne sont pas probables (EFSA, 2007a).

Maduramicin

Le maduramicin ammonium est un agent ionophore polyether carboxylique autorisé suivant le Règlement (CE) N° 1464/2004 comme cocidiostatique chez les poulets à l'engrais et les dindons (jusqu'à l'âge maximal de 16 semaines) avec un contenu en substances actives dans l'aliment de maximum 5 mg/kg et un période d'attente de 5 jours.

Le maduramicin exerce des signes de toxicité typique des composés ionophores incluant des effets cardiovasculaires et des lésions des muscles squelettiques. L'intoxication peut être fatale et a été rapportée chez les espèces non cibles (lapins, bovins et moutons) à la teneur maximale autorisée dans les aliments pour poulets et dindons (5 mg/kg) (EFSA, 2008f).

Le Panel CONTAM en a donc conclu que l'ingestion accidentelle d'aliments pour poulets de chair et dindons contenant la teneur maximale autorisée, comprenait un risque sanitaire pour divers animaux non-cibles.

Les aliments ayant subi une contamination croisée au niveau de 10% (0,5 mg/kg) de la teneur maximale autorisée, peuvent donner lieu à une ingestion par des animaux non-cibles de 25 µg/kg poids corporel par jour, ce qui se situe clairement en dessous de la NOEL de 160 µg/kg poids corporel par jour, tel que fixé par le *Scientific Committee on Animal Nutrition* (SCAN) sur base d'une étude réalisée pendant deux ans sur des rats, et même en dessous de la «lowest observed adverse effect level» (LOAEL) de 75 µg /kg poids corporel par jour chez le lapin, l'espèce animale la plus sensible. Sur cette base, le Panel CONTAM a conclu que des effets secondaire indésirables chez des animaux non-cibles au niveau de 10% de contamination croisée, étaient improbables.

Il n'y a pas de données cinétiques disponibles ni de données concernant les teneurs en résidus de maduramicin dans les œufs, le lait, la viande ou les tripes d'animaux non-cibles. L'exposition du consommateur a donc été estimée sur base de données cinétiques obtenues sur des poulets de chair ayant été nourris avec des aliments contenant la teneur maximale autorisée (5 mg/kg aliments), et extrapolée à un niveau de contamination croisée de 0,5 mg/kg aliments. La consommation d'un tel produit de poulet (100 g de foie, 300 g de viande,

90 g de peau/graisse et 10 g de reins) peut donner lieu à une ingestion de 2,2 µg d'équivalents de maduramicin (sur base de mesures de radioactivité) par personne, ce qui correspond à 0,037 µg/kg poids corporel pour une personne de 60 kg. Ce qui revient à 3,7% de l'ADI de 1 µg/kg poids corporel par jour, tel que fixé par le SCAN. Même si la cinétique et le dépôt dans les tissus peuvent différer entre les poulets de chair et les animaux non-cibles, un dépassement de l'ADI est tout de même improbable (EFSA, 2008f).

C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu que les données très limitées disponibles ne fournissent pas d'indication d'un risque appréciable pour la santé des consommateurs suite à l'ingestion de résidus de maduramicin dans les produits issus d'animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale autorisée.

Monensin

Le monensin sodium est un agent coccidiostatique ionophore polyether carboxylique autorisé comme additif par les Règlements N°2430/1999 et 1455/2004 pour les poulets à l'engrais à une dose maximale de 125 mg/kg avec une période d'attente de 3 jours, pour les poules destinées à la ponte jusqu'à l'âge de 16 semaines à une concentration maximale de 120 mg/kg sans période d'attente et pour les dindons à l'engrais jusqu'à l'âge 16 semaines à une concentration maximale de 100 mg/kg et une période d'attente de 3 jours.

Le Panel FEEDAP a évalué l'emploi de monensin sodium comme additif à une concentration jusque 40 mg/kg dans le régime pour le contrôle des coccidioses chez les veaux d'élevage et chez les bovins à l'engrais et a trouvé que cette concentration est sûre et effective (EFSA, 2006).

Selon le Panel CONTAM, il n'y a pas de preuves qui suggèrent que l'exposition des bactéries gram-positives au monensin résulte dans le développement d'une résistance croisée à d'autres antibiotiques employés pour la thérapie en médecine vétérinaire et humaine (EFSA, 2008g).

L'ADI a été fixée à 0,003 mg/kg poids corporel par jour par application d'un facteur de sécurité de 100 (EFSA, 2004b, 2005).

Une LMR provisoire de 25 µg/kg dans la peau/graisse et de 8 µg/kg dans le foie, les reins et les muscles de poulets et de dindons a été établie par les Règlements (CE) N° 108/2007 et 109/2007. Le monensin a été ajouté à l'annexe I du Règlement N° (CE) 2377/90 par le Règlement N°(CE) 1353/2007.

Le monensin exerce des signes de toxicité typique des composés ionophores dans plusieurs espèces animales non cibles. Les données toxicologiques disponibles suggèrent que les chevaux sont particulièrement sensibles, les chiens, les petits ruminants et les canards sont très sensibles, alors que les cochons sont moins sensibles au monensin. L'intoxication de ces espèces animales, particulièrement chez les jeunes animaux, peut être fatale et peut survenir à des concentrations dans la gamme de la teneur maximale autorisée pour les poulets et les dindons (EFSA, 2008g).

La contamination croisée d'un aliment à un niveau de 10% (12,5 mg/kg d'aliment) de la teneur maximale en monensin autorisée pour les espèces cibles, résulterait en l'ingestion de monensin pour les espèces non cibles jusqu'à 0,6 mg/kg poids corporel par jour. Ce niveau excède la NOAEL (no observed adverse effect level) de 0,3 mg/kg poids corporel par jour dérivé d'une étude de toxicité oral chez les chiens et les lapins, et peut induire des signes d'intoxication chez les espèces sensibles comme les chevaux et probablement d'autres espèces. Le Panel CONTAM conclut que les effets néfastes pour la santé des espèces animales non cibles peuvent survenir si la contamination croisée d'un aliment dépasse 5% de la teneur maximale en monensin autorisée chez les espèces animales cibles.

Des études cinétiques chez plusieurs espèces animales ont montré que le monensin est rapidement absorbé, métabolisé et excrété. Les données cinétiques montrent que les niveaux

les plus élevés en résidus de monensin sont trouvés dans le foie. Les niveaux en résidus dans les autres tissus sont négligeables. L'exposition humaine résultant de la consommation de denrées alimentaires provenant d'espèces animales non-cibles exposées à un aliment contaminé jusqu'à un niveau de 10% de la teneur maximale autorisée est inférieure à l'ADI de 3 µg/kg poids corporel établie par le Panel FEEDAP. C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu qu'il existe un risque négligeable pour la santé du consommateur suite à l'ingestion de résidus de monensin dans les tissus animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale autorisée chez les espèces cibles.

Narasin

Le narasin est un polyether carboxilique ionophore. Il exerce des effets anticoccidiens et antimicrobiens. Le narasin est autorisé suivant le Règlement N° (CE) 1464/2004 comme coccidiostatique chez les poulets à l'engrais à une concentration maximale en substance active de 70 mg/kg et une période d'attente de 1 jour.

Des symptômes d'intoxication, tels qu'anorexie, dyspnée, œdème du poumon, nécrose des cellules hépatiques et détérioration du tissu musculaire, ont été démontrés chez plusieurs espèces d'animaux non-cibles. Les plus sensibles d'entre elles sont les chiens, les chevaux, les bovins et probablement aussi les dindons et les lapins. Il y a des indications selon lesquelles il existe une marge thérapeutique étroite entre la dose active du coccidiostatique et sa dose toxique. Le Panel CONTAM en a donc conclu que des effets secondaires pouvaient se manifester chez des animaux non-cibles à des concentrations d'exposition inférieures aux concentrations maximales autorisées pour les poulets de chair.

Par contre, on peut prévoir qu'aucun effet pharmacologique toxicologique ne se manifesterait chez des espèces non-cibles au niveau d'exposition correspondant à une contamination croisée de 10% du niveau autorisé pour les animaux cibles. Cette prévision est basée sur une comparaison du niveau d'exposition d'espèces non-cibles au narasin avec la NOAEL, déduit d'études toxicologiques et pharmacologiques. Chez les chiens, qui constituent l'espèce animale de laboratoire la plus sensible, une NOAEL de 500 µg/kg poids corporel a été déterminée sur base de l'induction neurotoxique après un an d'exposition au narasin. L'ingestion d'approximativement 50 g/kg poids corporel par jour d'aliments contaminés à 10% de la dose maximale autorisée résulte en une exposition de 35 µg/kg poids corporel par jour, ce qui est clairement inférieur à la NOAEL (EFSA, 2007b).

D'études cinétiques réalisées sur diverses espèces animales, il ressort que le narasin ne se déposait pas dans les parties comestibles. Il peut toutefois être rencontré dans les œufs. On ne dispose pas de données concernant la sécrétion dans le lait. Sur base de ces données, le Panel CONTAM a conclu que l'exposition humaine aux produits issus d'animaux non-cibles qui ont été exposés à des aliments ayant subi une contamination croisée au niveau de 10% de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles, sera nettement inférieure à l'ADI de 5 µg/kg poids corporel, telle que proposée par le Panel FEEDAP. Le risque est dès lors considéré comme négligeable.

Nicarbazin

Le nicarbazin est un complexe synthétique non ionophore composé en quantités équimolaires de 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC) et 2-hydroxy-4,6-diméthylpyrimidine (HDP). Le nicarbazin est autorisé comme additif coccidiostatique pour les poulets à l'engrais à une concentration maximale de 50 mg/kg d'aliment complet. La période d'attente avant abattage est de 5 jours.

Les études de tolérances limitées chez les espèces animales non cibles ne fournissent pas de preuves qu'une ingestion accidentelle d'aliments contenant du nicarbazin à 50 mg/kg puisse présenter un risque pour la santé des espèces animales non cibles (EFSA, 2008h).

Une contamination croisée de nicarbazin à hauteur de 10% (5 mg/kg) de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles, donnerait lieu chez les animaux non-cibles à une exposition de 250 µg/kg poids corporel par jour. Ce chiffre est considérablement inférieur à la NOEL de 200 mg/kg poids corporel par jour, telle que déduite d'études de toxicité chronique réalisées sur des chiens et d'études de toxicité sur le développement réalisées sur des rats (EFSA, 2008h).

Sur base de cela, le Panel CONTAM a conclu que des effets secondaires chez des animaux non-cibles étaient improbables à des niveaux d'exposition correspondant à 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles.

L'exposition du consommateur humain a été calculée sur base des teneurs en résidus dans les œufs, le foie et la viande de poulet et sur base de données cinétiques obtenues sur des poulets de chair avec un temps d'attente zéro.

L'exposition estimée, résultant de la consommation de foie de poulet, était de 1,4 µg/kg poids corporel par jour. La contribution via les œufs serait de 1,8 µg/kg poids corporel par jour. Un *worst case scenario* a également été établi, basé sur les teneurs en résidus rapportées les plus élevées de 7200 µg/kg dans le foie de poulet, 900 µg/kg dans les œufs de poule et 110 µg/kg dans la viande de poulet. Sur base d'une estimation de l'ingestion conservative (100 g d'œufs, 100 g de foie et 300 g de viande), on arrive à une exposition de 843 µg/jour, ce qui correspond à 14 µg/kg poids corporel pour une personne de 60 kg. C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu qu'il n'y a pas d'indication de risque appréciable pour la santé du consommateur par l'ingestion de résidus de nicarbazin dans les tissus animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% du niveau maximale autorisé pour les espèces cibles (EFSA, 2008h).

Robenidine

La robenidine hydrochloride est un composé synthétique non ionophore autorisé comme coccidiostatique chez les poulets à l'engrais et les dindons à une dose maximale de 36 mg/kg d'aliments complets, et chez les lapins à l'engrais à une concentration maximale de 66 mg/kg d'aliment complet. La période d'attente est de 5 jours pour toutes les espèces cibles.

La robenidine a une toxicité orale faible chez les espèces cibles et non cibles. Le chien est identifié comme l'espèce la plus sensible. L'ingestion accidentelle par des poules pondeuses, des cochons et des ruminants d'aliments destinés aux espèces cibles contenant de la robenidine aux teneurs maximales autorisées de respectivement 36, 36 et 66 mg/kg ne présentent pas de risque pour la santé. Ces données proviennent d'études de tolérances effectuées par les industries.

En cas de contamination croisée de 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles, l'ingestion de robenidine se situe nettement en dessous de la NOEL de 7,5 mg/kg poids corporel, sur base d'une hépatomégalie après une étude de 90 jours réalisée sur des chiens. Le Panel CONTAM en a donc conclu que des effets secondaires étaient improbables chez les animaux non-cibles nourris avec des aliments ayant subi une contamination croisée au niveau de 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles.

On ne dispose pas de données cinétiques, ni de données relatives aux teneurs en résidus de robenidine dans le lait, la viande ou les tripes d'animaux non-cibles. C'est pourquoi, on a utilisé des données cinétiques de poulets de chair nourris d'aliments contenant la concentration maximale pour les lapins, à savoir 66 mg/kg aliments. Ces données ont été extrapolées à une concentration de 6,6 mg/kg aliments (10% de la teneur maximale autorisée). La consommation de produits provenant de ces poulets (100 g de foie, 30 g de viande, 90 g de peau/graisse, 10g de reins et 100g d'œufs) mène à une ingestion de 1,6 µg/kg poids corporel pour une personne de 60 kg, ce qui revient à 4,3% de l'ADI de 37,5 µg/kg poids corporel par jour, telle que proposée par le Panel FEEDAP. Même si la cinétique et le dépôt dans les tissus peuvent différer entre les poulets de chair et les animaux non-cibles, il est tout de même improbable que l'ADI soit dépassé (EFSA, 2008i).

Le Panel CONTAM en a donc conclu que, sur base des données limitées disponibles, aucune indication ne mettait en avant un risque notable pour le consommateur se nourrissant de produits issus d'animaux qui ont été exposés à la robenidine via leurs aliments, qui ont subi une contamination croisée jusqu'à 10% de la teneur maximale autorisée pour les espèces animales cibles (EFSA, 2008i).

Salinomycin

La salinomycin sodium est un agent ionophore polyether caboxilique autorisé suivant le Règlement (CE) N° 1831/2003 comme coccidiostatique chez les poulets à l'engrais avec un maximum en substance active de 70 mg/kg et une période d'attente de 1 jour, chez les poules destinées à la ponte (jusqu'à l'âge de 12 semaines) à une concentration maximale de 50 mg/kg et chez les lapins à l'engrais à une concentration maximale de 25 mg/kg avec une période d'attente de 5 jours.

Des symptômes d'intoxication, comme des effets cardiovasculaires (hypertension et effets sur le myocarde), anorexie, faiblesse, ataxie et paralysie, sont observés chez divers animaux non-cibles. Les espèces animales très sensibles sont les dindons, les veaux, les bovins, les chevaux, les rats et les chiens. Les porcins sont moins sensibles. Le Panel CONTAM a conclu que l'ingestion de salinomycin au niveau de la teneur maximale autorisée dans les aliments pour poules de 70 mg/kg pouvait provoquer des intoxications chez les animaux non-cibles et impliquait donc un risque sanitaire pour ces animaux (EFSA, 2008j).

Une contamination croisée au niveau hypothétique de 7 mg/kg (10%) dans les aliments pour animaux non-cibles peut donner lieu à une exposition de 0,35 mg salinomycin /kg poids corporel par jour. Ce niveau se situe en dessous de la NOAEL de 0,5 mg/kg, telle que proposée par le Panel FEEDAP sur base d'une étude alimentaire réalisée durant un an sur des chiens, qui font partie des espèces animales les plus sensibles. Mais, les chevaux semblent être encore plus sensibles. Des doses létales ont été observées entre 0,12 et 0,25 mg/kg poids corporel, ce qui correspond à des niveaux de contamination croisée de 3 à 6%. C'est pourquoi, le Panel CONTAM a conclu que des effets indésirables chez des chevaux à la suite d'une exposition au niveau d'une contamination croisée de 2% étaient probables. Ce n'est pas le cas pour les autres espèces animales non-cibles.

Les études cinétiques chez plusieurs espèces animales ont montré que la salinomycin est rapidement absorbée, largement métabolisée et éliminée du corps en quelques jours. Des données sur la possible contamination croisée dans le lait ne sont pas disponibles. Sur base d'études cinétiques et de données de quelques Etats membres relatives aux teneurs en résidus, l'exposition potentielle du consommateur a été calculée. Celle-ci s'avère être nettement inférieure à l'ADI de 5 µg/kg poids corporel par jour, telle que fixée par le Panel FEEDAP (EFSA, 2008j).

Le Panel CONTAM a conclu qu'il y a un risque négligeable pour la santé du consommateur suite à l'ingestion de résidus de salinomycin dans les tissus des animaux exposés à un aliment contaminé jusqu'à un niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale autorisée pour les espèces cibles (EFSA, 2008j).

Semduramicin

La semduramicin sodium est un agent ionophore monocarboxylic acid polyether autorisé comme coccidiostatique chez les poulets à l'engrais à une concentration maximale en substance active de 25 mg/kg suivant le Règlement (CE) N°1041/2002. La semduramicin exerce des effets anticoccidiostatiques et antibactériens.

La semduramicin exerce des signes de toxicité typique des composés ionophores chez les chiens. Sur base des études limitées disponibles, les effets néfastes ne sont pas attendus chez les dindons, les pintades, les canards, les oies, les lapins et les chevaux, si ces espèces

sont alimentées accidentellement par un aliment contenant de la semduramicin au niveau de la concentration maximale autorisée pour les espèces cibles (EFSA, 2008k).

Chez les poules pondeuses, certains troubles du processus de ponte ont parfois été observés lors d'expériences alimentaires avec une concentration d'exposition de 12,5 mg semduramicin /kg aliments ou plus (EFSA, 2008k).

La contamination croisée d'aliments pour animaux non-cibles au niveau de 2,5 mg/kg aliments (10% de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles) peut mener à une exposition de 0,13 mg/kg poids corporel par jour. Cela correspond à la NOAEL (0,125 mg/kg poids corporel par jour) déterminée sur base de certains paramètres chimiques sanguins tirés d'une étude de toxicité chronique réalisée sur des rats pendant 2 ans. Sur cette base, le Panel CONTAM a conclu que des effets sanitaires indésirables chez les animaux non-cibles étaient improbables.

Il n'y a pas d'études cinétiques ni de données sur les teneurs en résidus pour calculer les teneurs en résidus de semduramicin dans les œufs, le lait, la viande et les tripes d'animaux non-cibles. L'exposition du consommateur a donc été estimée sur base de données cinétiques avec un temps d'attente de zéro chez des poulets de chair qui avaient reçu la teneur maximale autorisée de 2,5 mg semduramicin /kg aliments. Ces données ont été extrapolées à une concentration de 2,5 mg/kg aliments, correspondant à 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles. Une consommation standard de ces produits de poulet (100 g de foie, 300 g de viande, 90 g de peau/graisse et 10 g de reins) peut donner lieu à une ingestion de 3,7 µg d'équivalents de semduramicin (sur base de la radioactivité totale des résidus) par personne, ce qui correspond à 0,062 µg/kg poids corporel pour un consommateur de 60 kg. Cette valeur s'élève à 5% de l'ADI de 1,25 µg/kg poids corporel par jour, telle que fixée par le *Scientific Committee for Animal Nutrition* (SCAN). Bien que la cinétique et le dépôt dans les tissus diffèrent entre les poulets de chair et les animaux non-cibles, un dépassement de l'ADI est tout de même improbable.

Le Panel CONTAM a donc conclu que l'ensemble très limité de données ne donnait pas d'indications d'un risque notable pour le consommateur qui est exposé à des résidus de semduramicin provenant de produits comestibles issus d'animaux exposés à des aliments ayant subi une contamination croisée au niveau de 10% de la concentration maximale autorisée pour les animaux cibles.

Résumé des avis de l'EFSA et nouvelles réglementations

Le tableau en annexe donne un résumé des avis de l'EFSA concernant les 11 additifs coccidiostatiques autorisés. Il en ressort que, si la contamination croisée dans les aliments pour animaux non-cibles n'est pas supérieure à 10% de la teneur maximale autorisée pour les animaux cibles, le risque d'effets indésirables chez les animaux non-cibles est improbable pour tous les coccidiostatiques, à l'exception du monensin et de la salinomycin. Pour ces deux derniers, la contamination croisée ne peut pas être plus élevée que respectivement 5% et 2%.

Le risque pour le consommateur, qui a mangé une ration standard à base de produits issus d'animaux nourris avec des aliments ayant subi une contamination croisée au niveau hypothétique de 10% de la teneur maximale pour les animaux cibles, est insignifiant pour le décoquinate, le monensin, le narasin et la salinomycin.

Dans les mêmes conditions, il n'y a pas d'indications d'un risque considérable concernant le diclazuril, le maduramicin, le nicarbazin, la robénidine et la semduramicin.

Concernant l'halofuginone, il est impossible, sur base des données actuellement disponibles (cinétiques et teneur en résidus) de tirer des conclusions.

Concernant le lasalocid, le risque pour le consommateur est improbable, sauf dans le cas de worst case scenarios.

D'après l'AFSSA (2007), les molécules coccidiostatiques n'ont aucune similitude avec les molécules antibactériennes appartenant aux familles d'antibiotiques, utilisées en thérapeutique humaine et/ou animale. Ceci exclut tout risque de sélection directe de résistance à des antibiotiques utilisés chez les humains.

Sur base des avis de l'EFSA, la Commission européenne a établi des valeurs maximales de transfert inévitable des coccidiostatiques dans les aliments pour animaux pour les espèces non cibles (Directive 2009/8/CE) et a fixé des limites maximales en résidus dans les tissus animaux (Règlement (CE) N°124/2009).

La Directive 2009/8/CE a établi un taux de transfert correspondant à (i) 3% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux non cibles les moins sensibles et à (ii) 1% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux présentant une sensibilité particulière aux coccidiostatiques, dans les aliments pour animaux de production continue (lait, œufs), dans les «aliments de retrait», c'est-à-dire les aliments utilisés dans la période précédant le délai d'attente avant l'abattage. Les valeurs de transfert inévitables sont ajoutées à l'annexe de la Directive 2002/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux.

3.1.2. Détermination des niveaux de contamination tolérables pour les médicaments

Il est aussi demandé au Comité scientifique de déterminer les niveaux de contamination croisée tolérables pour la liste des médicaments suivants:

Liste des médicaments: tetracycline, lincomycin, spectinomycin, flubendazole, fenbendazole, tilmicosin, sulfadiazine, oxytetracycline, tylosine phosphate, apramycin, valnemulin, colistin sulphate, ivermectin, amoxicillin, trimethoprim, acteylisovaleryltylosin, paracetamol, tiamulin fumarate, doxycycline hyclate, florfenicol.

L'EFSA a émis 11 avis sur les coccidiostatiques. Ces avis ne permettent pas de donner une réponse à la même question en ce qui concerne les médicaments.

Le Comité scientifique n'est pas en mesure d'évaluer ces médicaments et de proposer des niveaux de contamination tolérables pour ceux-ci.

Le Comité scientifique estime que la Commission devrait prendre l'initiative de demander l'avis de l'EFSA sur ces substances, comme elle l'a fait pour les additifs coccidiostatiques.

3.2. Substances pharmacologiquement actives à tester prioritairement dans les études de transfert de l'aliment vers les tissus animaux

Il est demandé au Comité scientifique: «d'un point de vue sécurité alimentaire, parmi les additifs et les substances médicamenteuses autorisés dans les aliments médicamenteux en Belgique, autorisés par la législation européenne, quelles sont les substances pharmacologiquement actives qu'il conviendrait de tester prioritairement dans les études de transfert de l'aliment vers les tissus animaux ? Le Comité scientifique peut-il, pour ces substances, fixer la méthodologie qu'il conviendrait de retenir pour la réalisation de telles études (catégorie(s) animale(s), durée de l'étude, dose(s) testée(s), ...)?»

Des études de transfert de résidus de médicaments de l'aliment vers les tissus animaux pour l'établissement d'un niveau de contamination acceptable peuvent être réalisées quand des données sur le transfert sont manquantes.

La détermination d'une méthodologie pour mener des recherches sur le transfert des aliments pour animaux vers les tissus animaux doit être effectuée au niveau européen. A cet effet, l'avis de l'EFSA peut être demandé. Sur le plan scientifique, il y a de nouvelles évolutions qui

sont aussi suivies au niveau belge. A cet égard, le Comité scientifique mentionne qu'un projet de recherche visant à évaluer les résidus de substances pharmacologiquement actives (lasalocid, monensin, sulphadiazine,...) dans les œufs et la viande de volaille, suite à la contamination croisée, est en cours (RT 07/1 RESPOUL Développement d'un modèle pour la détermination des facteurs de transfert des résidus chez les volailles, date de départ: 1 juin 2008). Dans ce projet, une méthodologie est développée pour modéliser le transfert des substances impliquées de l'aliment vers les tissus animaux. Le modèle sera basé sur des données concernant les paramètres physico-chimiques des médicaments vétérinaires qui seront insérées dans une base de données. Des données de la littérature sur des expériences animales déjà effectuées seront aussi intégrées dans la base de données, ainsi que des données issues de nouvelles expériences animales à effectuer (poules pondeuses et poulets de chair), chacune avec 3 niveaux de concentration dans l'aliment. Le modèle sera réalisé en collaboration avec UGent en utilisant l'approche bayésienne. L'important ici, c'est que des composés avec des paramètres physico-chimiques très différents sont repris afin de rendre la prédiction, lors de l'utilisation du modèle, la plus précise possible. Une fois que le modèle sera au point, il sera validé en comparant les valeurs prévues avec les résultats obtenus de 2 expériences animales supplémentaires. Les données obtenues seront publiquement mises à disposition.

Le Comité scientifique mentionne que l'EFSA a réalisé une évaluation des risques sur les coccidiostatiques pour des espèces non-cibles exposées à des aliments pour espèces cibles, pour des espèces non-cibles lors d'une contamination croisée de 10% et pour les consommateurs (voir annexe). Ce document peut être un fil conducteur pour décider quels composés doivent être contrôlés en priorité.

4. Conclusions et recommandations

L'EFSA a évalué les risques des additifs coccidiostatiques decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazin, robenidine, salinomycin et semduramicin pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable vers les aliments pour animaux des espèces non cibles. La Directive 2009/8/CE a établi des taux de transfert inévitables pour les 11 additifs coccidiostatiques correspondant à (i) 3% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux non cibles les moins sensibles et à (ii) 1% de la teneur maximale autorisée pour les aliments destinés aux animaux présentant une sensibilité particulière aux coccidiostatiques.

Le Comité scientifique souligne l'importance d'un contrôle systématique du niveau de contamination croisée à 1% et 3%.

Le Comité scientifique estime que si la contamination croisée est inévitable, elle doit être la plus basse possible. Dans chaque cas, elle doit avoir un caractère accidentel, occasionnel et donc être contrôlable.

Le Comité scientifique recommande à la Commission Européenne de demander l'avis de l'EFSA sur les risques pour la santé animale et la santé publique d'une contamination croisée inévitable des médicaments autorisés en alimentation animale vers les aliments pour les espèces animales non cibles.

Le Comité scientifique recommande qu'une méthodologie pour la réalisation d'études de transfert de l'aliment vers les tissus animaux soit fixée au niveau européen.

Pour le Comité scientifique,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert.
Président

Bruxelles, le 27/04/2009

Références

AFSSA, 2007. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relative à l'évolution du statut des additifs coccidiostatiques.

EFSA, 2004a. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. *The EFSA Journal* 53, 1-44.

EFSA, 2004b. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. *The EFSA Journal* 42, 1-61.

EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the European Commission on the evaluation of the coccidiostat Coxidin (Monensin Sodium). *The EFSA Journal* 283, 1-53.

EFSA, 2006. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or substances used in animal feed on the safety and efficacy of the coccidiostat Elancoban (monensin sodium) as a feed additive for calves for rearing and cattle for fattening in accordance with Regulation (EC) No 1831/2003. *The EFSA Journal* 387, 1-33.

EFSA, 2007a. 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 authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 533, 1-46

EFSA, 2007b. 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 narasin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 552, 1-35

EFSA, 2008a. 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 decoquinat authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 656, 1-26.

EFSA, 2008b. Updated Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the Maximum Residue Limits for Clinacox 0,5% (diclazuril) for turkeys for fattening, chickens for fattening and chickens reared for laying. *The EFSA Journal* 696, 1-12.

EFSA, 2008c. Updated Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the Maximum Residue Limits for Clinacox 0,5% (diclazuril) used in rabbits for fattening and breeding. *The EFSA Journal* 697, 1-9.

EFSA, 2008d. 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 diclazuril authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 716, 1-31.

EFSA, 2008e. 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 halofuginone hydrobromide authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 657, 1-31.

EFSA, 2008f. 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 maduramicin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 594, 1-30.

EFSA, 2008g. 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 monensin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 592, 1-40.

EFSA, 2008h. 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 nicarbazin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 690, 1-34.

EFSA, 2008i. 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 robenidine authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 655, 1-29.

EFSA, 2008j. 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 salinomycin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 591, 1-38.

EFSA, 2008k. 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 semduramicin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 593, 1-27.

EMA, 2004. Lasalocid sodium Summary Report of the Committee for Veterinary Medicinal Products. EMA/MRL/912/04-FINAL.

Leeman W., 2004. The risk assessment of contaminants or residues in animal feed using transfer factors, *Leads in Life Sciences* n° 25.

Leeman W., Van Den Berg K.J., Houben G.F. 2007. Transfer of chemicals from feed to animal products: The use of transfer factors in risk assessment. *Food Additives and Contaminants*, 24 (1), 1-13.

Sci Com, 2003. Advies 2002/29 du 29/10/2003. « Grenswaarden in mengvoeders voor residuen van toevoegingsmiddelen en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik als gevolg van versleping (kruiscontaminatie) » (dossier Sci Com 2002/29).

Sci Com, 2004. Advies 24-2004 « Actielimieten voor de aanwezigheid van residuen van bepaalde additieven en bepaalde diergeneesmiddelen in levensmiddelen wanneer er geen maximumwaarde voor residuen (MRL) is en waarboven maatregelen moeten worden getroffen ter vrijwaring van de veiligheid van de voedselketen » (dossier Sci Com 2004/24).

Sci Com, 2006. Advies 16-2006 van 07 april 2006. « Actielimiet voor residuen voor diclazuril in mestkippen, mestkalkoenen en opfokleghennen » (dossier Sci com 2005/52).

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants:

D. Berkvens, C. Bragard, E. Daeseleire, L. De Zutter, P. Delahaut, K. Dewettinck, J. Dewulf, K. Dierick, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, P. Lheureux, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem, G. Vansant.

Remerciements

Le Comité scientifique remercie le secrétariat scientifique et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail était composé de:

Membres du Comité scientifique C. Van Peteghem (rapporteur), A. Huyghebaert, L. Pussemier

Cadre juridique de l'avis

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 27 mars 2006.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données arrivent à sa disposition après la publication de cette version.

Annexe

COCCIDIOSTATIQUE	ESPECE ANIMALE CIBLE	TENEUR MAXIMALE AUTORISEE (mg/kg)	TEMPS D'ATTENTE (JOURS)	ESPECES NON CIBLES SENSIBLES	RISQUE POUR LES ESPECES NON CIBLES EXPOSEES AUX ALIMENTS POUR ESPECES CIBLES	RISQUE POUR LES ESPECES NON CIBLES LORS D'UNE CONTAMINATION CROISEE DE 10%	RISQUE POUR LE CONSOMMATEUR (1)
DECOQUINATE	Poulets	40	3	Chiens	Pas	Improbable	Peu important (0,75% de l'ADI)
DICLAZURIL	Poulets (2) Dindons (3) Poules pondeuses (3)	1 1 1	5 5 -	-	-	Improbable	Pas d'indication d'un risque notable
HALOFUGINONE - HYDROBROMIDE	Poulet s(3) Poules pondeuses (3) Dindons (2)	3 3 3	- - -	Lapins, oies, perdrix, cailles	Oui	Improbable	Pas de conclusions possibles
LASALOCID SODIUM	Poulets (3) Poules pondeuses (3) Dindons (2)	125 125 125	5 5 5	Chiens, veaux, lapins, chevaux	Danger d'intoxication	Improbable	- Improbable excepté dans un worst case scenario's - Augmenter les contrôles
MADURAMICIN	Poulets Dindons (3)	5 5	5 5	Lapins, bovins, moutons	Danger d'intoxication	Improbable	Pas d'indication d'un risque notable
MONENSIN SODIUM	Poulets	125	3	Chevaux, chiens, petits ruminants,	Oui	Oui supérieur à 5% de contamination	Négligeable

	Poules pondeuses (3)	120	-	canard		croisée	
	Dindons (3)	100	3				
NARASIN	Poulets	70	1	Chiens, chevaux, bovins et probablement aussi les veaux et les lapins	Oui	Improbable	Négligeable
NICARBAZIN	Poulets	50 (combinaison avec narasin)	-	-	-	Improbable	Pas d'indication d'un risque notable
ROBENIDINE HYDROCHLORIDE	Poulets	36	5	Chiens	-	Improbable	Pas d'indication d'un risque notable
	Dindons	36	5				
	Lapins	66	5				
SALINOMYCIN SODIUM	Poulets	70	1	Dindons, Jeunes veaux bovins, chevaux, chats et chiens	Danger d'intoxication	Effets non désirés chez les chevaux à partir de 2% de contamination croisée	Négligeable
	Poules pondeuses (2)	50	-				
	Lapins	25	5				
SEMDURAMICIN SODIUM	Poulets	25	-	Chiens	Pas assez de données mais peu probable	Improbable	Pas d'indication d'un risque notable

(1) Par suite d'une consommation d'une ration standard sur base de produits provenant d'animaux ayant reçu un aliment contaminé à un niveau hypothétique de 10% de la dose maximale autorisée pour les espèces cibles.

(2) Jusque maximum l'âge de 12 semaines

(3) Jusque maximum l'âge de 16 semaines