

Ce document constitue un outil de documentation et n'engage pas la responsabilité des institutions

► B

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 16 février 1987

portant fixation de lignes directrices pour l'évaluation des additifs dans l'alimentation des animaux

(87/153/CEE)

(JO L 64 du 7.3.1987, p. 19)

Modifiée par:

	Journal officiel		
	n°	page	date
► <u>M1</u> Directive 94/40/CE de la Commission du 22 juillet 1994	L 208	15	11.8.1994
► <u>M2</u> Directive 95/11/CE de la Commission du 4 mai 1995	L 106	23	11.5.1995
► <u>M3</u> Directive 2001/79/CE de la Commission du 17 septembre 2001	L 267	1	6.10.2001

▼B**DIRECTIVE DU CONSEIL****du 16 février 1987****portant fixation de lignes directrices pour l'évaluation des additifs dans l'alimentation des animaux**

(87/153/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 70/524/CEE du Conseil, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 86/525/CEE de la Commission⁽²⁾, et notamment son article 9,

vu la proposition de la Commission,

considérant que la directive 70/524/CEE prévoit que l'examen des additifs doit être effectué sur la base d'un dossier transmis officiellement aux États membres et à la Commission;

considérant que ces dossiers doivent permettre de vérifier que les additifs répondent, pour l'usage proposé, aux principes généraux imposés par la directive pour leur inscription dans ses annexes;

considérant qu'il est apparu nécessaire de prévoir que ces dossiers soient établis selon les lignes directrices communes définissant les données scientifiques permettant d'identifier et de caractériser les produits concernés, ainsi que les études nécessaires pour évaluer notamment leur efficacité et leur innocuité pour l'homme, l'animal et l'environnement;

considérant que les lignes directrices constituent avant tout un guide de portée générale; que, selon la nature de l'additif ou les conditions de son emploi, l'étendue des études nécessaires pour évaluer ses propriétés ou ses effets pourra varier;

considérant qu'il est indispensable d'appliquer les principes de bonnes pratiques de laboratoire lors de l'élaboration des additifs destinés à l'alimentation animale en vue de s'assurer que les résultats des essais ne seront pas contestés; qu'il convient, par ailleurs, de limiter autant que possible les procédures recourant à l'utilisation d'animaux de laboratoire à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques;

considérant que les lignes directrices ont été établies sur la base des connaissances scientifiques et techniques actuelles et qu'elles pourront être adaptées, le cas échéant, à toute évolution dans ce domaine,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

Les États membres prescrivent que les dossiers devant accompagner toute demande d'inscription d'un additif ou d'un nouvel usage d'additif dans les annexes de la directive 70/524/CEE sont établis selon les lignes directrices figurant à l'annexe de la présente directive.

Article 2

La présente directive s'applique sans préjudice des dispositions concernant:

a) les bonnes pratiques de laboratoire relatives à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques

et

⁽¹⁾ JO n° L 270 du 14. 12. 1970, p. 1.

⁽²⁾ JO n° L 310 du 5. 11. 1986, p. 19.

▼B

- b) la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

Article 3

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires ou administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive le 31 décembre 1987 au plus tard. Ils en informent immédiatement la Commission.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

▼ **M1**

ANNEXE

**LIGNES DIRECTRICES POUR L'ÉVALUATION DES ADDITIFS
DESTINÉS À L'ALIMENTATION ANIMALE**▼ **M3**

PARTIE I

**ADDITIFS AUTRES QUE LES MICRO-ORGANISMES ET LES
ENZYMES**

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le présent document donne des lignes directrices pour l'établissement des dossiers des substances et préparations faisant l'objet d'une demande d'autorisation d'emploi comme additifs dans les aliments des animaux ou de nouvel usage d'un additif autorisé. Dans les présentes lignes directrices, le terme «additif» se réfère aux substances actives chimiquement spécifiées ou aux préparations contenant des substances actives, dans l'état où elle seront incorporées aux prémélanges et aux aliments pour animaux. Les dossiers doivent permettre d'évaluer les additifs dans l'état actuel des connaissances et de s'assurer qu'ils répondent aux principes fondamentaux imposés pour leur autorisation et faisant l'objet des dispositions de l'article 3 A de la directive 70/524/CEE.

Si le dossier concerne un additif composé entièrement ou partiellement d'organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/18/CE du Conseil⁽¹⁾, il doit comporter les informations supplémentaires précisées à l'article 7 A, premier alinéa, de la directive 70/524/CEE, outre celles exigées par les présentes lignes directrices.

Les dossiers doivent comprendre des rapports détaillés sur l'ensemble des études réalisées, présentés dans l'ordre et suivant la numérotation proposée dans les présentes lignes directrices. Ils doivent contenir des références et des copies de toutes les données scientifiques publiées utiles pour l'évaluation de l'additif. Une version électronique du dossier doit être fournie. Les études sont destinées à mettre en évidence la sécurité d'emploi de l'additif:

- a) vis-à-vis des espèces cibles, aux concentrations proposées dans les aliments des animaux;
- b) vis-à-vis des personnes susceptibles d'être exposées à l'additif, par inhalation ou par contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux, en manipulant celui-ci en l'état ou incorporé aux prémélanges ou aux aliments des animaux;
- c) vis-à-vis des consommateurs ingérant des produits alimentaires obtenus à partir d'animaux auxquels l'additif a été administré, qui pourraient contenir des résidus de l'additif ou de ses métabolites; la sécurité d'emploi sera généralement assurée par la fixation de limites maximales de résidus (LMR) et de délais d'attente;
- d) vis-à-vis des animaux et des êtres humains, eu égard à la sélection et à la diffusion de gènes de résistance aux antimicrobiens;
- e) vis-à-vis de l'environnement, vu les risques découlant de l'additif proprement dit ou de ses produits de dégradation, directement et/ou dans les excréments des animaux.

En règle générale, les études visant à établir l'identité, les conditions d'emploi, les propriétés physico-chimiques, les méthodes de contrôle et l'efficacité de l'additif, son devenir métabolique et ses résidus, ainsi que ses effets physiologiques et toxicologiques sur les espèces cibles devront être fournis. Si l'additif est destiné à une catégorie d'animaux appartenant à une espèce définie, les études sur l'efficacité et les résidus devront être faites sur cette catégorie cible. Les études nécessaires à l'évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement dépendront essentiellement de la nature de l'additif et des circonstances de son emploi. À cet égard, aucune règle stricte ne prévaudra. Si nécessaire, des compléments d'information seront demandés. L'absence dans le dossier de toute donnée prévue devra être motivée. En particulier, les études de mutagénicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction ne peuvent être omises que dans le cas où la composition chimique, l'expérience acquise lors de l'utilisation ou d'autres facteurs permettent légitimement d'exclure de tels effets.

Il y a lieu de réaliser les études et d'en rendre compte selon des normes de qualité appropriées [par exemples les bonnes pratiques de laboratoire, conformément à la directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives

⁽¹⁾ JO L 106 du 17.4.2001, p. 1.

▼ **M3**

relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques⁽¹⁾].

Il convient de fournir des rapports d'experts portant sur la qualité, l'efficacité et la sécurité. Les auteurs de ces rapports, qui doivent posséder les qualifications requises et être d'éminents experts dans le domaine concerné, ne doivent pas s'être occupés personnellement de la conduite des essais repris dans le dossier. Les rapports doivent contenir une analyse critique de la documentation fournie par le demandeur; un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

La détermination des propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques sera effectuée à l'aide des méthodes fixées par la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses⁽²⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 2000/33/CE de la Commission⁽³⁾, ou à l'aide de méthodes actualisées reconnues par les instances scientifiques internationales. L'utilisation de méthodes autres que celles-là doit être justifiée.

Chaque dossier contiendra un résumé adéquat ainsi qu'une proposition d'annexe et pourra contenir une monographie. Les dossiers des antibiotiques, des coccidiostatiques et autres substances médicamenteuses, ainsi que des facteurs de croissance, doivent, en outre, être assortis d'une monographie conforme au modèle figurant au chapitre V et permettant d'identifier et de caractériser l'additif concerné selon les dispositions de l'article 9 N de la directive 70/524/CEE. Une fiche signalétique conforme au modèle figurant au chapitre VI doit être présentée pour l'ensemble des additifs.

En ce qui concerne les additifs destinés exclusivement aux aliments pour animaux familiers, il n'est pas toujours nécessaire de les soumettre à un ensemble d'essais de toxicité chronique, de mutagénicité, de toxicité pour la reproduction et de carcinogénicité aussi exhaustif que celui exigé pour les additifs destinés à l'alimentation des animaux de rente, dont les produits sont destinés à la consommation humaine. L'analyse des résidus n'est pas nécessaire dans le cas des animaux familiers.

L'étude du devenir métabolique de l'additif, chez les animaux de destination producteurs d'aliments et chez les animaux de laboratoire utilisés pour les essais de toxicité, s'impose afin:

- a) de faire en sorte de disposer de données adéquates sur la toxicité de l'additif parent et de tout métabolite produit chez l'espèce cible, auxquels le consommateur pourrait être exposé. À cette fin, il importe d'établir une comparaison entre les devenir métaboliques de l'additif chez les animaux de destination et chez les animaux de laboratoire utilisés pour les essais de toxicité;
- b) d'identifier et de quantifier le(s) résidu(s) marqueur(s) approprié(s) en vue de la fixation des LMR pour le résidu marqueur et des délais d'attente pour le produit final.

⁽¹⁾ JO L 15 du 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ JO L 196 du 16.8.1967, p. 1.

⁽³⁾ JO L 136 du 8.6.2000, p. 90.

▼ **M3**

SOMMAIRE

1. **Chapitre I — Résumé des données du dossier**
2. **Chapitre II — Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif — Méthodes de contrôle**
 - 2.1. Identité de l'additif
 - 2.2. Caractéristiques de la (des) substance(s) active(s)
 - 2.3. Caractéristiques de l'additif: propriétés physico-chimiques et technologiques
 - 2.4. Conditions d'emploi de l'additif
 - 2.5. Méthodes de contrôle
3. **Chapitre III — Études concernant l'efficacité de l'additif**
 - 3.1. Études concernant les effets sur les aliments pour animaux
 - 3.2. Études concernant les effets sur les animaux
 - 3.3. Études concernant la qualité des produits d'origine animale
 - 3.4. Études concernant les effets sur les caractéristiques des déchets animaux
4. **Chapitre IV — Études concernant la sécurité d'emploi de l'additif**
 - 4.1. Études sur les espèces cibles
 - 4.2. Études sur des animaux de laboratoire
 - 4.3. Évaluation de l'innocuité pour le consommateur humain
 - 4.4. Évaluation de la sécurité pour les travailleurs
 - 4.5. Évaluation du risque pour l'environnement
5. **Chapitre V — Modèle de monographie**
 - 5.1. Identité de l'additif
 - 5.2. Spécifications concernant la substance active
 - 5.3. Propriétés physico-chimiques, technologiques et biologiques de l'additif
 - 5.4. Méthodes de contrôle
 - 5.5. Propriétés biologiques de l'additif
 - 5.6. Indication qualitative et quantitative des résidus dans les tissus cibles éventuellement présents dans les produits d'origine animale dans les conditions d'emploi envisagées
 - 5.7. La DJA, les LMR fixées et le délai d'attente doivent être indiqués s'il y a lieu
 - 5.8. Autres caractéristiques pertinentes pour l'identification de l'additif
 - 5.9. Conditions d'utilisation
 - 5.10. Date
6. **Chapitre VI — Fiche signalétique**
7. **Chapitre VII — Renouvellement de l'autorisation d'additifs dont l'autorisation est liée à une personne responsable de leur mise en circulation**
8. **Chapitre VIII — Nouveau demandeur recourant à la première autorisation d'un additif dont l'autorisation est liée à une personne responsable de sa mise en circulation**

▼ **M3****1. Chapitre I — Résumé des données du dossier**

Le résumé doit traiter de l'ensemble des éléments, dans le même ordre que les lignes directrices, en mentionnant les pages correspondantes du dossier. Il doit contenir une proposition indiquant l'ensemble des conditions relatives à l'autorisation demandée.

2. Chapitre II — Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif — méthodes de contrôle**2.1. Identité de l'additif**

- 2.1.1. Dénomination(s) commerciale(s) proposée(s)
- 2.1.2. Type d'additif en fonction de l'effet principal. Il convient, si possible, de fournir des renseignements sur son (ses) mode(s) d'action. Tout autre emploi de la substance active doit être précisé.
- 2.1.3. Composition qualitative et quantitative (substance active, autres composants, impuretés, variabilité d'un lot à l'autre). Si la substance active est un mélange de composants actifs, chacun d'eux devant être clairement définissable, les principaux composants doivent être décrits séparément avec l'indication de leur proportion dans le mélange.
- 2.1.4. État physique, distribution granulométrique, forme des particules, densité, masse volumique apparente; pour les liquides: viscosité, tension superficielle.
- 2.1.5. Procédé de fabrication, y compris tout traitement spécifique éventuel.

2.2. Caractéristiques de la (des) substance(s) active(s)

- 2.2.1. Dénomination générique, dénomination chimique selon la nomenclature UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée), autres dénominations et abréviations génériques internationales. Numéro CAS (Chemical Abstract Service Number).

2.2.2. Formule développée, formule brute et poids moléculaire

Pour les substances actives qui sont des produits de fermentation: origine microbienne (dénomination et lieu de la collection de cultures reconnue comme autorité de dépôt internationale — de préférence au sein de l'Union européenne — où la souche est déposée, numéro de dépôt et toutes propriétés morphologiques, physiologiques, génétiques et moléculaires importantes pour son identification). Pour les souches génétiquement modifiées, il y a lieu de fournir des informations sur la modification génétique.

2.2.3. Pureté

Identification et quantification des impuretés chimiques et microbiennes ainsi que des substances toxiques, confirmation de l'absence d'organismes de production.

2.2.4. Propriétés pertinentes

Propriétés physiques des substances chimiquement spécifiées: constante de dissociation, pKa, propriétés électrostatiques, point de fusion, point d'ébullition, densité, tension de vapeur, solubilité dans l'eau et les solvants organiques, Kow et Koc, spectre de masse et d'absorption, données RMN, isomères éventuels et toute autre propriété physique pertinente.

2.2.5. Procédés de fabrication, de purification et milieux utilisés et, pour les produits de fermentation, variabilité d'un lot à l'autre**2.3. Caractéristiques de l'additif: propriétés physico-chimiques et technologiques**

- 2.3.1. Stabilité de chaque préparation de l'additif à l'égard des éléments du milieu environnant tels que lumière, température, pH, humidité, oxygène et matériau d'emballage. Durée de validité prévue de l'additif sous sa forme commercialisée.
- 2.3.2. Stabilité de chaque préparation de l'additif lors de la préparation et du stockage des prémélanges et des aliments, notamment stabilité dans les conditions de fabrication/stockage prévues (chaleur, humidité, pression/contrainte de cisaillement, durée et matériau d'emballage). Produits de dégradation ou de décomposition éventuels. Durée de validité prévue de l'additif.
- 2.3.3. Autres propriétés physico-chimiques ou technologiques appropriées, notamment aptitude à former et conserver des mélanges homogènes

▼M3

- dans les prémélanges et les aliments, propriétés anti-poussiéreuses et électrostatiques, dispersibilité dans les liquides.
- 2.3.4. Incompatibilités ou interactions susceptibles de se produire avec des aliments, des supports, d'autres additifs autorisés ou des médicaments.
- 2.4. *Conditions d'emploi de l'additif*
- 2.4.1. Si un additif a des effets technologiques et zootechniques significatifs, il doit satisfaire aux exigences propres aux deux revendications. Les revendications concernant chaque additif doivent être mises en évidence et justifiées.
- 2.4.2. Utilisation technologique proposée dans la fabrication d'aliments pour animaux ou, s'il y a lieu, dans des matières premières.
- 2.4.3. Modalités d'emploi prévues en alimentation animale (par exemple: espèces ou catégories d'animaux, groupe d'âge/stade de production des animaux, type d'aliment pour animaux et contre-indications).
- 2.4.4. Méthode proposée d'incorporation dans les prémélanges et les aliments des animaux ou, s'il y a lieu, les matières premières, et quantité, exprimée en pourcentage pondéral de l'additif et des substances chimiquement spécifiées pour les prémélanges, les aliments des animaux ou, s'il y a lieu, les matières premières, avec la dose proposée dans l'aliment final ainsi que la durée d'administration et le délai d'attente proposés, le cas échéant.
- 2.4.5. Il y a lieu de communiquer des données concernant les autres emplois connus de la substance active (dans les denrées alimentaires, en médecine humaine ou vétérinaire, en agriculture et dans l'industrie).
- 2.4.6. Fiche de données de sécurité proposée, conformément à la directive 91/155/CEE de la Commission⁽¹⁾ définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/379/CEE⁽²⁾, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses et, s'il y a lieu, mesures proposées pour la prévention des risques professionnels et moyens de protection lors de la fabrication, de la manipulation, de l'emploi et de l'élimination.
- 2.5. *Méthodes de contrôle*
- 2.5.1. Description des méthodes appliquées pour établir les critères énoncés aux points 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 et 2.3.4.
- 2.5.2. Description des méthodes d'analyse qualitative et quantitative destinées au contrôle de routine de la substance active dans les prémélanges et les aliments. Ces méthodes doivent être validées au moyen d'un essai inter-laboratoire effectué par au moins quatre laboratoires ou doivent être validées en interne suivant des lignes directrices internationales harmonisées pour la validation interne des méthodes d'analyse⁽³⁾ en fonction des paramètres suivants: applicabilité, sélectivité, étalonnage, exactitude, précision, portée, limite de détection, limite de quantification, sensibilité, robustesse et praticabilité. Il y a lieu d'apporter la preuve que ces caractéristiques ont fait l'objet d'une évaluation (2.5.4).
- 2.5.3. Description des méthodes d'analyse qualitative et quantitative destinées à identifier et mesurer le(s) résidu(s) marqueur(s)⁽⁴⁾ de la substance active dans les tissus cibles et les produits animaux.
- 2.5.4. Les méthodes visées aux points 2.5.2 et 2.5.3 seront accompagnées d'informations sur la méthode d'échantillonnage utilisée, les taux de récupération, la spécificité, l'exactitude, la précision, les limites de détection, les limites de quantification et la procédure de validation utilisée. Des étalons de la substance active et/ou du (des) résidu(s) marqueur(s) devront être disponibles, de même que des informations sur les conditions de stockage optimales de ces étalons. Lors de la mise au point des méthodes, il sera tenu compte du fait que leurs limites de quantification doivent être inférieures aux LMR. En outre, leur caractère approprié pour l'analyse de routine sera pris en considération.

(1) JO L 76 du 22.3.1991, p. 35.

(2) JO L 187 du 16.7.1998, p. 14.

(3) *Method Validation — A Laboratory Guide*, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, UK, 1996.

(4) Le résidu marqueur est un résidu dont la concentration présente un lien connu avec la vitesse à laquelle la concentration du résidu total dans le tissu cible diminue jusqu'à la LMR.

▼M3

3. **Chapitre III — Études concernant l'efficacité de l'additif**3.1. *Études concernant les effets sur les aliments pour animaux*

Ces études concernent les additifs technologiques tels que les agents anti-oxygène, conservateurs, les liants, les agents émulsifiants, stabilisants, gélifiants, les régulateurs de pH, etc., qui sont destinés à améliorer ou à stabiliser les caractéristiques des prémélanges et des aliments pour animaux, mais n'ont pas d'effet biologique direct sur les productions animales. L'ensemble des activités ou effets prétendus de l'additif seront étayés par des données scientifiques.

Il y aura lieu de fournir des preuves de l'efficacité de l'additif, à l'aide de critères appropriés, figurant dans des méthodes reconnues comme acceptables, dans les conditions d'emploi prévues, en comparaison avec des aliments témoins adéquats. Ces recherches seront conçues et effectuées de manière à permettre une évaluation statistique.

Il y aura lieu de fournir des informations complètes sur les substances actives, les préparations, les prémélanges et les aliments examinés, le numéro de référence des lots, le traitement précis et les conditions d'essai. Pour chaque étude, il faudra décrire les effets favorables et défavorables, sur le plan tant technologique que biologique.

3.2. *Études concernant les effets sur les animaux*

Les études concernant les additifs zootechniques seront réalisées sur les espèces cibles/catégories d'animaux auxquelles l'additif est destiné, en comparaison avec des groupes témoins négatifs (ne recevant pas d'antibiotiques ni de facteurs de croissance ni d'autres substances médicamenteuses) et, éventuellement, des groupes d'animaux recevant des aliments contenant des additifs autorisés au niveau communautaire, dont l'efficacité est connue, utilisés aux doses recommandées (témoin positif).

Les animaux utilisés seront sains et, de préférence, issus d'un groupe homogène.

Ces études doivent permettre d'évaluer l'efficacité de l'additif en fonction des pratiques agricoles dans l'Union européenne. Il convient, dans la mesure du possible, d'utiliser des protocoles similaires pour l'ensemble des essais, de telle sorte que les données puissent finalement être vérifiées sous l'angle de leur homogénéité et regroupées (si les essais l'exigent) aux fins d'une évaluation statistique.

Aucun protocole particulier n'est recommandé, une certaine marge d'appréciation étant ainsi laissée sur le plan scientifique pour l'élaboration et la conduite des études. Le protocole expérimental utilisé doit être justifié par rapport à l'emploi prévu de l'additif; il y a également lieu de veiller à une efficacité statistique adéquate.

3.2.1. Pour les coccidiostatiques et autres substances médicamenteuses

Il conviendra de s'attacher en premier lieu à mettre en évidence les effets spécifiques [par exemple, espèces contrôlées, stade(s) concerné(s) dans le cycle de vie] et, notamment, les propriétés prophylactiques (par exemple, morbidité, mortalité, nombre d'oocystes, notation des lésions).

Il y aura lieu de communiquer des informations concernant l'effet sur le rendement de la nourriture et sur le gain de poids vif.

Les données requises en matière d'efficacité concernent trois étapes de l'expérimentation sur des animaux de destination:

- a) essais contrôlés dans des cages en batterie (infections isolées et mixtes);
- b) études contrôlées en élevage au sol (conditions d'emploi simulées);
- c) essais contrôlés sur le terrain (conditions d'emploi réelles).

Le cas échéant, il convient, dans le cadre des essais concernant l'efficacité, de consigner simultanément des données supplémentaires afin de permettre une évaluation des interférences avec la croissance et la conversion alimentaire (volailles d'engraissement, poules et lapins de remplacement) ou des effets sur la fertilité et le taux d'éclosion des œufs (volailles d'élevage).

3.2.2. Pour les autres additifs zootechniques

Il y aura lieu de fournir des informations concernant les effets sur la ration alimentaire, le poids corporel, la conversion alimentaire (de préférence par rapport à la matière sèche), la qualité et le rendement des produits et tout autre paramètre ayant un effet positif pour l'animal,

▼M3

l'environnement, le producteur ou le consommateur. Les études mentionneront, s'il y a lieu, la relation dose/réponse.

3.2.3. Conditions expérimentales

Les essais doivent être effectués au minimum en deux endroits différents. Ils doivent faire l'objet d'un rapport distinct, donnant des précisions sur les contrôles et sur chaque traitement expérimental. Le protocole d'essai doit être rédigé soigneusement et contenir les données descriptives générales suivantes:

- 3.2.3.1. Troupeau: lieu et taille, conditions d'alimentation et d'élevage, mode d'alimentation; pour les espèces aquatiques: taille et nombre de bassins ou de parcs dans l'exploitation et qualité de l'eau.
- 3.2.3.2. Animaux: espèce (pour les espèces aquatiques destinées à la consommation humaine, indication du nom commun suivi, entre parenthèses, du nom latin ou de la description linéenne), race, âge, sexe, procédure d'identification, stade physiologique et état de santé général.
- 3.2.3.3. Nombre de groupes traités et non traités, nombre d'animaux dans chaque groupe. Le nombre d'animaux utilisés pour les essais doit permettre une analyse statistique. Il convient d'indiquer les méthodes d'évaluation statistique utilisées. Pour chaque catégorie d'animaux pour laquelle un effet est invoqué, il y a lieu de fournir au moins trois essais indépendants comparables où P est inférieur à 0,05, afin de mettre en évidence l'effet visé. Dans le cas des ruminants, un niveau de probabilité inférieur (P < 0,10) pourrait être accepté. Le rapport doit faire référence à l'ensemble des animaux ou unités expérimentales concernés par les essais. Les cas qui ne peuvent être évalués en raison d'un manque ou d'une perte de données doivent être déclarés et leur répartition au sein des groupes d'animaux classifiée.
- 3.2.3.4. Régimes alimentaires: description de la fabrication et composition quantitative du (des) régime(s) alimentaire(s) indiquant les ingrédients utilisés, les éléments nutritifs utiles (valeurs analysées) et la valeur énergétique. Données sur la ration alimentaire.
- 3.2.3.5. La concentration de la substance active (et des substances éventuellement utilisées à des fins comparatives) dans les aliments doit être établie par une analyse de contrôle selon la méthode reconnue comme appropriée. Numéro(s) de référence des lots utilisés.
- 3.2.3.6. Dates et durée exacte des essais. Dates et nature des examens pratiqués.
- 3.2.3.7. Études de détermination de la dose: ces études ont pour objet d'exposer la logique sous-tendant le choix d'une dose ou d'une gamme de doses présentée comme ayant un effet optimal. La détermination de la dose sera fondée sur un témoin (ne recevant pas d'antibiotiques ni de facteurs de croissance ni d'autres substances médicamenteuses) et sur au moins trois niveaux non nuls chez les animaux de destination.
- 3.2.3.8. Le moment et la prévalence de tout effet indésirable du traitement chez des individus ou des groupes doivent être signalés (donner des renseignements sur le programme d'observation utilisé dans le cadre de l'étude).
- 3.2.3.9. Il doit exister, pour tous les additifs étudiés dans les conditions de l'exploitation, des preuves scientifiques tangibles de sécurité pour l'utilisateur, le consommateur, l'animal et l'environnement. Si un additif ne satisfait pas aux exigences en matière de santé des consommateurs, toute étude entreprise doit être conçue de manière à empêcher que des produits animaux dérivés d'animaux soumis à des essais n'entrent dans la chaîne alimentaire humaine.

3.3. *Études concernant la qualité des produits d'origine animale*

Les qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique des produits d'origine animale doivent être examinées, s'il y a lieu.

3.4. *Études concernant les effets sur les caractéristiques des déchets animaux*

Si l'additif est destiné à modifier certaines caractéristiques des déchets animaux (azote, phosphore, odeur, volume, par exemple), des études démontrant ces propriétés sont requises.

4. **Chapitre IV — Études concernant la sécurité d'emploi de l'additif**

Les études indiquées dans ce chapitre sont destinées à évaluer:

- la sécurité d'emploi de l'additif pour les espèces cibles,

▼ **M3**

- tout risque associé à la sélection et/ou au transfert de la résistance aux antibiotiques et à la persistance et la dissémination accrues des entéropathogènes,
- les risques pour le consommateur pouvant résulter de la consommation de denrées alimentaires contenant des résidus de l'additif ou de ses métabolites,
- les risques dus à l'inhalation et au contact avec la peau, les muqueuses et les yeux chez les personnes appelées à manipuler l'additif en l'état ou incorporé aux prémélanges ou aux aliments,
- les risques d'effets indésirables dans l'environnement dus à l'additif proprement dit ou à ses produits de dégradation, directement et/ou dans les excréments des animaux.

Il y a lieu de prendre en considération les incompatibilités et/ou interactions connues entre l'additif et des médicaments vétérinaires et/ou des composants du régime alimentaire correspondant à l'espèce concernée.

Ces études seront normalement demandées dans leur intégralité pour chaque additif, sauf exclusion ou modification spécifique précisée dans la directive.

Une présentation plus limitée sera normalement acceptée pour une proposition d'extension de l'usage autorisé à une espèce proche au plan physiologique et métabolique d'une espèce pour laquelle l'emploi de l'additif a déjà été autorisé. Cet ensemble réduit de données doit démontrer l'innocuité pour la nouvelle espèce et l'absence de différences significatives au niveau du devenir métabolique et des résidus dans les tissus comestibles. La LMR et le délai d'attente proposés pour l'espèce doivent être justifiés.

Afin d'évaluer les risques pour le consommateur et déterminer ensuite les LMR et le délai d'attente, il y a lieu de fournir les informations suivantes:

- la structure chimique de la substance active,
- le métabolisme chez les espèces cibles proposées,
- la nature des résidus chez ces espèces cibles,
- étude de déplétion des résidus dans les tissus,
- les données sur les effets biologiques de la substance active et de ses métabolites.

La connaissance de la biodisponibilité des résidus (liés et non liés) peut également être utile, notamment lorsque plusieurs métabolites sont produits et qu'aucun résidu marqueur n'est mis en évidence (section 4.1.3.3).

Par ailleurs, la connaissance de la composition et des propriétés physico-chimiques et biologiques des principaux produits excrétés provenant de l'additif est requise pour définir la portée des études destinées à évaluer les risques d'effets indésirables sur l'environnement ou de persistance dans celui-ci (paragraphe 4.5).

4.1. *Études sur les espèces cibles*

4.1.1. Essais de tolérance chez les espèces/catégories d'animaux cibles

Ils visent à déterminer une marge de sécurité (autrement dit la marge entre la dose maximale proposée dans les aliments pour animaux et la dose minimale entraînant des effets défavorables). Une marge de sécurité d'un facteur dix au moins est cependant jugée suffisante pour ne pas exiger d'essais supplémentaires. Un essai de tolérance de ce type doit être conduit chez les espèces/catégories d'animaux cibles, de préférence sur la durée totale de la période de production même si une période d'essai d'un mois est normalement acceptable. Celle-ci requiert au minimum l'évaluation des signes cliniques et d'autres paramètres pour déterminer les effets sur la santé des animaux cibles. Un groupe témoin négatif (sans antibiotiques, activateur de croissance ou autres substances médicamenteuses) doit être inclus. En fonction du profil toxicologique, des paramètres supplémentaires peuvent également être requis. Tout effet indésirable détecté au cours des essais d'efficacité doit également être mentionné dans le présent chapitre.

Lorsque le produit est destiné à être utilisé sur des animaux susceptibles d'être employés pour la reproduction, des études doivent être conduites en vue d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration de l'additif à l'étude.

▼M3

4.1.2. Innocuité microbiologique de l'additif

- 4.1.2.1. Toutes les études doivent être effectuées avec la dose proposée la plus forte.
- 4.1.2.2. Si la substance active possède une activité antimicrobienne à la concentration dans l'aliment, la concentration minimale inhibitrice (CMI) doit être déterminée dans les bactéries pathogènes et non pathogènes, endogènes et exogènes appropriées, conformément aux procédures normalisées.
- 4.1.2.3. Essais visant à déterminer la capacité de l'additif:
- à induire une résistance croisée aux antibiotiques pertinents,
 - à sélectionner des souches bactériennes résistantes dans les conditions d'utilisation chez les espèces cibles et, dans l'affirmative, études des mécanismes génétiques pour le transfert des gènes de résistance.
- 4.1.2.4. Essais visant à déterminer l'effet de l'additif sur:
- un certain nombre de pathogènes opportunistes présents dans le tube digestif (par exemple, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* et *clostridium*),
 - la dissémination ou l'excrétion de micro-organismes zoonotiques correspondants, par exemple, *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp.
- 4.1.2.5. Dans le cas où la substance active montre une activité antimicrobienne, il faudra fournir des études sur le terrain visant à contrôler la résistance des bactéries à l'additif.

4.1.3. Études du métabolisme et des résidus

4.1.3.1. Les études visent à:

- déterminer les voies métaboliques de la substance active devant servir de base à son évaluation toxicologique,
- identifier les résidus et déterminer leur cinétique dans les tissus et produits (lait, œufs) comestibles,
- identifier les substances excrétées pour pouvoir évaluer leur incidence sur l'environnement.

Le cas échéant, par exemple pour les additifs dérivés de la fermentation, il peut être nécessaire d'étendre ces études à d'autres substances ajoutées ou dérivées au cours du processus de fermentation. L'existence d'une toxicité significative par rapport à celle du ou des composants actifs de l'additif illustrerait cette situation.

4.1.3.2. Pharmacocinétique

La planification et le protocole expérimental des études doivent tenir compte des particularités anatomiques, physiologiques (âge, type, sexe), de la catégorie zootechnique et de l'environnement de la population cible. Le cas échéant, l'influence de la microflore de l'intestin et du rumen, de la circulation entérohépatique et de la caecotrophie doit être étudiée. La posologie testée doit être celle prévue pour l'utilisation et, éventuellement, un multiple de cette dose si cela se justifie. La substance active (y compris la substance marquée) doit être incorporée dans l'aliment sauf s'il est justifié de ne pas l'incorporer.

Les études requises sont les suivantes:

- bilan métabolique et cinétique dans le plasma/sang après l'administration d'une dose unique en vue d'évaluer la vitesse et l'importance de l'absorption, de la distribution et de l'excrétion (urine, fèces, branchies, bile, air expiré, lait ou œufs),
- identification des métabolites principaux (> 10 %) dans les excréments, sauf si un métabolite mineur (< 10 %) s'avère présenter un intérêt toxicologique,
- distribution du matériau marqué dans les tissus et les produits après l'administration d'une dose unique à des animaux déjà dans un état stable obtenu avec un additif non marqué.

Les études mentionnées aux points 4.1.3.1 et 4.1.3.2 incluent des méthodes recourant à des traceurs isotopiques ou d'autres méthodes correspondantes.

▼M3

4.1.3.3. Étude des résidus

- Identification des résidus [composé parent, métabolites, produits de dégradation, résidus liés⁽¹⁾] qui représentent plus de 10 % du total des résidus (sauf si un métabolite mineur s'avère présenter un intérêt toxicologique) dans les tissus comestibles et les produits (lait, œufs) dans des conditions d'équilibre métabolique, autrement dit après administration de doses multiples de la substance marquée; proportion de résidu marqueur dans le total des résidus,
- étude cinétique des résidus dans les tissus (y compris le lait et les œufs le cas échéant) au cours de la période de déplétion après obtention de l'état stable et, à l'aide du profil métabolique proposé le plus élevé, identification du tissu cible⁽²⁾ et du résidu marqueur,
- étude de déplétion du résidu marqueur à partir des tissus cibles (y compris le lait et les œufs le cas échéant) après suppression de l'additif à la suite de son administration répétée, conforme aux conditions d'utilisation proposées et suffisante pour obtenir un état stable, en vue de définir un délai d'attente sur la base de la LMR fixée,
- le délai d'attente pour l'additif ne doit pas être inférieur au temps nécessaire pour que la concentration du résidu marqueur déterminée dans le tissu cible passe sous la valeur de la LMR (intervalle de confiance de 95 %). Des points de mesure espacés dans le temps, sélectionnés de manière appropriée en référence à la phase de déplétion de la substance active et de ses métabolites, et au moins quatre animaux par point en fonction de l'espèce (taille, variabilité génétique) doivent être considérés comme le minimum requis⁽³⁾.

4.2. Études sur des animaux de laboratoire

Ces études doivent être effectuées avec la substance active à l'aide de méthodes d'essai standard reconnues au plan international, telles que celles décrites dans les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les indications méthodologiques ou dans la directive 67/548/CEE, et conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire. Des études supplémentaires sur des métabolites particuliers produits par l'espèce cible peuvent être nécessaires s'ils ne se forment pas dans une mesure significative sur les espèces utilisées en laboratoire. De même, il peut être nécessaire de prendre en considération d'éventuelles données chez l'homme pour déterminer les études supplémentaires requises.

4.2.1. Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë par voie orale doivent être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. Le cas échéant, une espèce de laboratoire peut être remplacée par une espèce cible. Il ne sera pas nécessaire d'identifier une DL50 précise; une approximation de la dose létale minimale est normalement suffisante. Pour réduire le nombre d'animaux concernés et leurs souffrances, le dosage maximal ne doit pas excéder 2 000 mg/kg de poids corporel et les méthodes de substitution (essai de limite, méthode de la dose fixe, méthode de la classe de toxicité aiguë) sont recommandées.

Les risques pour les travailleurs doivent être évalués dans une série d'études utilisant le produit (substance active et support sous la forme qui sera commercialisée). Des études sur le pouvoir irritant pour la peau doivent être effectuées et, si elles donnent des résultats positifs, il convient d'évaluer le pouvoir irritant pour les muqueuses (par exemple, les yeux). Le potentiel allergique — de sensibilisation cutanée doit également être évalué. Des études de toxicité aiguë par inhalation doivent être effectuées si le produit est susceptible de former des poussières ou un brouillard respirables.

(1) Les résidus liés correspondent à la fraction de résidus dans les tissus qui n'est pas extractible par des moyens physico-chimiques ou biologiques. Ils résultent de la liaison covalente d'un métabolite du composé avec des macromolécules cellulaires.

(2) Le tissu cible est le tissu comestible retenu pour le contrôle du total des résidus chez l'animal cible.

(3) Pour la détermination d'un délai d'attente, le nombre minimal suggéré d'animaux sains échantillonnés à chaque abattage ou point de mesure s'établit comme suit:

- bovins en lactation: 8, y compris des animaux en lactation pour la deuxième fois ou plus (4 animaux à haut rendement en début de lactation et 4 à faible rendement en fin de lactation),
- autres grands animaux: 4 par échantillonnage,
- volaille: 6 par échantillonnage,
- volaille de ponte: 10 œufs à chaque point de mesure,
- poissons: 10 par échantillonnage.

▼M3

4.2.2. Études de génotoxicité, mutagénicité comprise

Afin d'identifier les substances actives et, le cas échéant, leurs métabolites et leurs produits de dégradation possédant des propriétés mutagènes et génotoxiques, il faut effectuer une combinaison sélective d'au moins 3 essais de génotoxicité différents. La batterie de tests doit normalement comporter des tests en système procaryote et eucaryote, y compris des systèmes de tests *in vitro* et *in vivo* sur des mammifères. Le cas échéant, les tests doivent être conduits sans et avec activation métabolique sur des mammifères.

Il y a lieu d'indiquer les raisons du choix des tests au regard de leur fiabilité pour évaluer les effets génotoxiques sur différents mécanismes génétiques au niveau du gène, du chromosome et du génome. Des tests complémentaires peuvent être indiqués en fonction des résultats obtenus et compte tenu du profil toxicologique général de la substance ainsi que de l'usage auquel elle est destinée. Les essais doivent être réalisés conformément à des procédures éprouvées et validées actuelles. Lorsque la cible de l'essai est la moelle osseuse, la preuve de l'exposition des cellules à la substance d'essai est nécessaire en cas de résultat négatif.

4.2.3. Études de la toxicité subchronique (90 jours) par voie orale

La durée des essais doit être de 90 jours au minimum. Pour les additifs destinés à être utilisés sur des espèces animales productrices de denrées alimentaires, les études doivent être conduites sur deux espèces animales, dont une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, qui peuvent être les espèces cibles. Pour les additifs destinés à être utilisés sur des animaux non destinés à la consommation humaine, les études sur l'espèce cible suffisent: la substance active doit également être administrée par voie orale au moins à trois niveaux à un groupe témoin pour obtenir une réponse à dose donnée.

La dose maximale doit normalement faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

4.2.4. Études de toxicité chronique par voie orale (avec études de cancérogénéité)

Une étude de toxicité chronique, qui peut englober l'étude de la cancérogénéité, doit être effectuée sur une espèce de rongeur au moins.

Les études de cancérogénéité peuvent s'avérer inutiles si la substance active et ses métabolites:

- donnent systématiquement des résultats négatifs dans une série appropriée d'essais de génotoxicité,
- ne sont pas liés au plan de la structure à des agents cancérogènes connus,
- ne produisent aucun effet indiquant une (pré)néoplasie lors des essais de toxicité chronique.

4.2.5. Études de la toxicité au niveau de la reproduction y compris la tératogénicité

4.2.5.1. Étude sur deux générations de la toxicité au niveau de la reproduction

- Il y a lieu de procéder à des études de la fonction reproductrice qui doivent s'étendre sur au moins deux générations en ligne directe (F1, F2) et peuvent être combinées avec une étude de la tératogénicité. La substance à l'étude est administrée à des animaux mâles et femelles à un moment approprié précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F2.
- Tous les paramètres concernant la fertilité, la gestation, la parturition, le comportement maternel, l'allaitement, la croissance et le développement chez les animaux de génération F1, de la conception à la maturité ainsi que le développement de la génération F2 jusqu'au sevrage doivent être soigneusement étudiés et rapportés.

4.2.5.2. Étude de la tératogénicité

L'étude de la tératogénicité couvre l'embryotoxicité et la foetotoxicité. Elle doit être effectuée sur au moins deux espèces.

4.2.6. Études du métabolisme et de la disposition

Il y a lieu d'étudier l'absorption, la distribution dans les liquides biologiques et les tissus, et les voies d'excrétion. Une étude du métabolisme comprenant le bilan métabolique et l'identification des principaux métabolites dans l'urine et les fèces doit être effectuée sur des animaux des

▼M3

deux sexes et des mêmes souches que celles utilisées dans les études toxicologiques. Une dose unique de la molécule marquée (point 4.1.3) doit être administrée à l'état d'équilibre obtenu avec le composé non marqué à une dose analogue à la dose maximale proposée pour l'emploi chez l'animal cible.

4.2.7. Biodisponibilité des résidus

L'évaluation du risque pour le consommateur lié à certains résidus contenus dans les produits animaux, à savoir les résidus liés, peut prendre en considération un facteur de sécurité supplémentaire fondé sur leur biodisponibilité à l'aide d'animaux de laboratoire appropriés et de méthodes reconnues.

4.2.8. Autres études toxicologiques et pharmacologiques spécifiques

Des études complémentaires fournissant des informations supplémentaires utiles à l'évaluation de l'innocuité de la substance active et de ses résidus doivent être menées s'il existe un quelconque motif d'inquiétude.

4.2.9. Détermination d'une concentration sans effet observé (CSEO)

Tous les résultats précités ainsi que toutes les informations utiles publiées (y compris toute information appropriée sur les effets de la substance active chez l'homme) et, le cas échéant, les informations sur des structures chimiques très proches doivent être pris en considération pour déterminer une concentration sans effet observé (CSEO), exprimée en mg/kg de poids corporel par jour. La concentration sans effet observé la plus basse doit être retenue.

Toutefois, la CSEO à utiliser pour le calcul de la DJA doit être sélectionnée sur la base des effets toxicologiques ou pharmacologiques, selon le cas. Pour certains additifs, par exemple les agents antibactériens, il peut être préférable de déterminer la DJA sur la base des effets sur la microflore intestinale humaine. À défaut de méthodes validées acceptées au plan international pour la description de la flore intestinale, les effets sur des souches bactériennes sélectionnées et sensibles de l'intestin humain peuvent être plus appropriés.

4.3. *Évaluation de l'innocuité pour le consommateur humain*

4.3.1. Proposition de dose journalière admissible (DJA) pour l'additif

Une DJA doit être proposée s'il y a lieu.

La DJA (exprimée en mg d'additif ou de matière apparentée à l'additif par personne et par jour) est obtenue en divisant la concentration sans effet observé (CSEO) par un facteur de sécurité approprié et en multipliant par un poids moyen du corps humain (PC) de 60 kg. Cette CSEO exprimée en mg par kg p.c. par jour peut être sélectionnée à l'aide des résultats toxicologiques ou pharmacologiques. Dans certains cas, une DJA fondée sur les propriétés microbiologiques des additifs peut être plus indiquée. Le choix dépendra de la propriété la plus pertinente en termes de risque pour la santé du consommateur.

Le facteur de sécurité utilisé pour déterminer la DJA d'un additif particulier doit être sélectionné compte tenu de ce qui suit:

- la nature de l'effet biologique utilisé pour identifier la CSEO,
- la pertinence de cet effet pour l'homme et sa réversibilité,
- la portée et la qualité des données utilisées pour identifier la CSEO,
- toute information sur l'effet ou les effets des composants des résidus.

On emploie habituellement un facteur de sécurité de 100 au moins pour calculer la DJA (à savoir un facteur 10 pour tenir compte d'une variation interspécifique potentielle et un autre facteur 10 pour tenir compte de possibles différences de réponse d'un être humain à l'autre). Lorsque des données relatives à l'homme sont disponibles pour la substance active, un facteur de sécurité inférieur peut être acceptable.

4.3.2. Proposition des limites maximales de résidus (LMR) de l'additif

Pour le calcul de la LMR, on suppose que l'ingestion de produits à base de tissus comestibles, de lait et d'œufs constitue la seule source d'exposition humaine potentielle. Si ce n'est pas le cas, il y a lieu de tenir compte des autres sources.

Plusieurs substances concernées ont été utilisées comme additifs dans les aliments pour animaux et dans d'autres applications. Dans ces cas, les LMR calculées devraient être identiques. Il se peut également que, sur la base de considérations scientifiques strictes, des LMR différentes

▼M3

soient calculées pour chaque utilisation lorsque la voie d'administration, la quantité, la fréquence et la durée du dosage sont suffisamment différentes de celles adaptées à une utilisation comme additif dans l'alimentation animale pour qu'il existe des raisons de penser que la cinétique et/ou le métabolisme peuvent aboutir à des profils de résidus différents. Dans ces cas, il est prévu que la LMR la plus stricte soit appliquée.

Pour établir une LMR, la nature chimique de la substance apparentée au médicament qu'il est prévu d'utiliser pour préciser les niveaux de résidus dans les tissus doit être définie. Cette substance est appelée résidu marqueur. Ce composant des résidus ne doit pas nécessairement être le résidu pertinent au plan toxicologique, mais doit être sélectionné en tant qu'indicateur approprié pour se faire une idée du total des résidus significatifs. Les proportions de résidu marqueur dans le total des résidus en rapport avec la DJA (autrement dit la proportion de résidu marqueur dans le total des résidus radioactifs, de résidu marqueur dans tous les résidus actifs au plan biologique) doivent être établies à tous les points de mesure au cours des études de déplétion. En particulier, cette proportion doit être connue pour le point de mesure retenu pour déterminer les LMR. Une méthode d'analyse appropriée pour ce résidu marqueur doit également être disponible pour garantir le respect de la LMR.

Pour fixer les LMR (exprimées en g/kg de résidu marqueur par kg de tissu ou produit comestible à l'état humide) sur la base d'une DJA, il y a lieu d'appliquer les valeurs quotidiennes de consommation humaine de nourriture suivantes:

	Mammifères	Volaille	Poisson
Muscle	300 g	300 g	300 g (*)
Foie	100 g	100 g	
Reins	50 g	10 g	
Graisse	50 g (**)	90 g (***)	
+ lait	1 500 g		
+ œuf		100 g	

(*) Muscle et peau dans les proportions naturelles.

(**) Pour les porcins, 50 g de graisse et de peau dans les proportions naturelles.

(***) Graisse et peau dans les proportions naturelles.

Les différentes LMR dans les divers tissus doivent tenir compte de la cinétique de déplétion des résidus dans les tissus de l'espèce animale prévue pour l'utilisation. Une méthode d'analyse présentant une limite de quantification inférieure à la LMR est nécessaire (chapitre II, point 2.5.3).

Si une substance peut produire un résidu dans les tissus et les produits, les LMR doivent être proposées de manière que la quantité totale de résidu significatif au plan toxicologique (ou microbiologique) ingérée⁽¹⁾ quotidiennement soit inférieure à la DJA (voir tableau).

La LMR ne doit être fixée qu'après la prise en compte et l'inclusion de toute autre source potentielle d'exposition du consommateur aux composants des résidus.

Pour certains additifs, des résidus peuvent être présents sous les valeurs de LMR dans le lait, les œufs ou la viande et peuvent néanmoins interférer avec la qualité de l'aliment dans des procédures particulières de transformation des aliments, par exemple l'utilisation de lait dans la fabrication du fromage. Pour ces additifs, il peut être indiqué d'envisager un «résidu maximal compatible avec la transformation (des produits alimentaires)» en plus des valeurs des LMR.

Une LMR ne sera pas nécessaire dans certains cas, notamment:

- absence de biodisponibilité des résidus et d'effet nocif sur l'intestin humain, y compris sur sa microflore,
- dégradation complète en nutriments ou substances inoffensives chez les espèces cibles,

⁽¹⁾ Calcul proposé: [500 g de viande (composés de 300 g de muscle, 100 g de foie, 50 g de reins, 50 g de graisse) ou 500 g de volaille (composés de 300 g de muscle, 100 g de foie, 10 g de reins, 90 g de graisse) ou 300 g de poisson] + 1 500 g de lait + 100 g d'œuf.

▼M3

- DJA «non précisée» en raison d'une faible toxicité lors des essais sur les animaux,
- lorsque l'utilisation est totalement limitée à l'alimentation des animaux de compagnie,
- lorsqu'une substance est également autorisée comme additif destiné à l'alimentation humaine⁽¹⁾, une LMR n'est normalement pas nécessaire si le résidu marqueur est principalement la substance mère et qu'il ne représente qu'une fraction insignifiante de la DJA de l'additif destiné à l'alimentation humaine.

4.3.3. Proposition de délai d'attente pour l'additif

Le délai d'attente sera fixé sur la base des LMR. Le délai d'attente est la période consécutive à l'arrêt de l'administration de la formule de l'additif proposée qui est nécessaire pour que les niveaux de résidus descendent sous les LMR (intervalle de confiance de 95 %).

Pour définir un délai d'attente, il est possible de désigner un tissu comestible particulier, souvent appelé tissu cible, qui est représentatif des autres tissus.

4.4. *Évaluation de la sécurité pour les travailleurs*

Les travailleurs peuvent être exposés principalement par inhalation ou exposition topique lors de la fabrication, de la manipulation ou de l'utilisation de l'additif, par exemple les ouvriers agricoles potentiellement exposés lors de la manipulation ou du mélange de l'additif. Des informations supplémentaires sur le mode de manipulation des substances doivent être fournies. Elles doivent comporter une évaluation du risque pour les travailleurs.

L'expérience acquise dans l'unité de production constitue souvent une source importante d'informations pour évaluer les risques pour les travailleurs résultant de l'exposition à l'additif proprement dit par les voies atmosphérique et topique. Les substances présentant un intérêt particulier sont les additifs, les aliments pour animaux traités avec des additifs et/ou les excréments animales sous forme de poudre sèche ou pouvant produire une poudre sèche et les additifs pour l'alimentation animale qui ont un potentiel allergénique.

4.4.1. Évaluation du risque toxicologique pour la sécurité des travailleurs

4.4.1.1. Effets sur le système respiratoire

Il y a lieu de mettre en évidence que les niveaux de poussières dans l'atmosphère ne constitueront pas un risque pour la santé des travailleurs. Les éléments à fournir doivent comporter le cas échéant: des tests d'inhalation sur des animaux de laboratoire, les données épidémiologiques publiées et/ou les données du demandeur sur son installation et/ou des essais de pouvoir irritant et de sensibilisation du système respiratoire.

4.4.1.2. Effets sur les yeux et la peau

Lorsqu'elles sont disponibles, il y a lieu de fournir des preuves directes de l'absence de pouvoir irritant et/ou de sensibilisation à partir de situations humaines connues. Elles doivent être complétées par les résultats d'essais validés sur des animaux portant sur l'irritation pour la peau et les yeux et sur le potentiel irritant à l'aide de l'additif approprié.

4.4.1.3. Toxicité systémique

Les données de toxicité produites pour répondre aux exigences en matière d'innocuité (y compris les essais de toxicité à doses multiples, de mutagénicité, de cancérogénéité et sur la fonction de reproduction) doivent être utilisées pour évaluer les autres aspects de la sécurité des travailleurs. Dans cette optique, il convient de rappeler que la contamination de la peau et/ou l'inhalation de l'additif constituent les voies d'exposition les plus probables.

4.4.2. Évaluation de l'exposition

Des informations doivent être fournies sur la manière dont l'additif est susceptible de donner lieu à une exposition pour toutes les voies d'exposition — inhalation, contact avec la peau et ingestion. Ces informations doivent inclure une évaluation quantitative, si elle existe, concernant,

⁽¹⁾ Conformément à la directive 89/107/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine (JO L 40 du 11.2.1989, p. 27).

▼M3

par exemple, la concentration caractéristique dans l'air, la contamination cutanée ou l'ingestion. À défaut de données quantitatives, il y a lieu de fournir des informations suffisantes pour permettre une évaluation adéquate de l'exposition.

4.4.3. Mesures de contrôle de l'exposition

À l'aide des informations provenant de l'évaluation toxicologique et de l'exposition, il y a lieu de tirer une conclusion sur les risques pour la santé des utilisateurs (toxicité systémique, pouvoir irritant ou sensibilisation) lorsque des mesures de contrôle de l'exposition raisonnables dans ces conditions sont appliquées. Si le risque est inacceptable, des mesures de précaution doivent être prises pour contrôler ou éliminer l'exposition. La reformulation du produit ou la modification des procédures de production, d'emploi et/ou d'élimination de l'additif constituent des solutions privilégiées. L'utilisation d'équipements de protection individuelle doit seulement être considérée comme un dernier recours destiné à protéger contre tout risque résiduel une fois les mesures de contrôle mises en œuvre.

4.5. *Évaluation du risque pour l'environnement*

La prise en compte de l'impact des additifs destinés à l'alimentation animale sur l'environnement est importante étant donné que l'administration de ces additifs s'effectue habituellement sur une longue période (voire la vie entière), que de grands groupes d'animaux peuvent être concernés et que beaucoup d'additifs sont peu absorbés et, par conséquent, excrétés tels quels dans une large mesure. Néanmoins, dans certains cas, la nécessité d'une évaluation de l'impact sur l'environnement peut être limitée. Il n'y a pas lieu de fixer des règles strictes dans les présentes lignes directrices générales. Pour faciliter la détermination de l'impact d'un additif sur l'environnement, il y a lieu d'adopter une démarche progressive (voir l'arbre de décision) lorsque, dans la première phase, il est possible d'identifier clairement les additifs qui n'exigent pas d'essais supplémentaires. Pour les autres additifs, une deuxième phase d'études (phase II A) est requise pour obtenir des informations complémentaires sur la base desquelles d'autres études (phase II B) peuvent être jugées nécessaires. S'il y a lieu, les études doivent être conduites conformément à la directive 67/548/CEE.

4.5.1. Phase I de l'évaluation

La phase I de l'évaluation a pour objectif de déterminer, principalement sur la base de données déjà recueillies à d'autres fins, si un additif ou ses métabolites sont ou non susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'environnement.

L'exemption de la phase II peut être établie sur la base d'un des deux critères suivants:

- a) la nature chimique et l'impact biologique de l'additif ainsi que son utilisation indiquent que l'incidence sera négligeable, à savoir lorsque l'additif et/ou son ou ses métabolites principaux (plus de 20 % du total des résidus dans les excréments) sont:
 - des substances physiologiques/naturelles (vitamines ou minéraux, par exemple) qui ne modifieront pas la concentration dans l'environnement, sauf s'il existe un motif évident d'inquiétude (le cuivre, par exemple),
 - des additifs destinés aux animaux de compagnie (équidés exceptés);
- b) la concentration prévue dans l'environnement (CPE) la plus défavorable est trop basse pour être préoccupante.

La CPE la plus défavorable pour le sol devrait résulter du fumier qui est produit au cours de l'excrétion maximale des principaux composants des résidus (l'additif et/ou ses principaux métabolites) et répandu sur le sol. La CPE doit être évaluée pour chaque composant principal des résidus dans le fumier et pour chaque milieu concerné. Pour le milieu terrestre, aucune évaluation complémentaire n'est requise si la CPE ne dépasse pas 100 µg/kg pour le total des principaux composants des résidus dans le fumier, ou si ces composants principaux sont immédiatement dégradés (temps de dégradation DT 50 < 30 jours) (si ces données sont disponibles) en composants naturels ou à des concentrations inférieures à 100 µg/kg, ou si la CPE dans le sol (à une profondeur de 5 cm) est inférieure à 10 µg/kg.

La CPE la plus défavorable pour l'eau peut résulter soit du transfert direct de projections d'aliments pour animaux ou d'excréments contenant l'additif et ses métabolites dans les masses d'eau, soit du lessivage dans les eaux souterraines des matières présentes dans les excréments ou le

▼M3

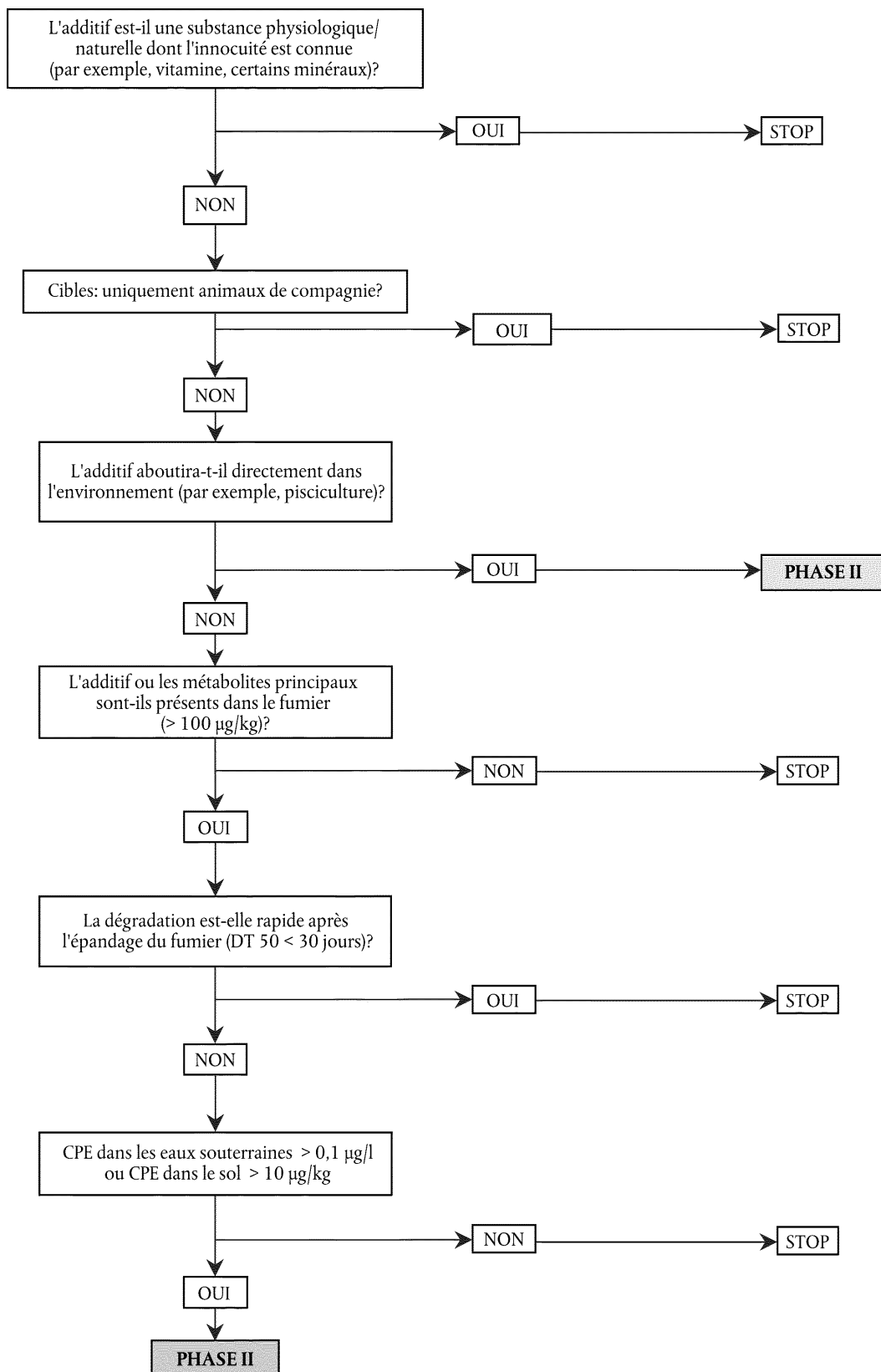
sol. Lorsque la CPE estimée pour la contamination des masses d'eau ou des eaux souterraines est, de manière fiable, inférieure à 0,1 µg par litre, la phase II A de l'évaluation de l'impact de l'additif sur le milieu aquatique n'est pas nécessaire.

La phase II de l'évaluation sera normalement requise lorsque le demandeur n'est pas en mesure de démontrer que l'additif proposé relève d'une des catégories d'exemption susmentionnées ou lorsque l'additif est rejeté directement dans l'environnement (en aquaculture, par exemple).

▼ **M3**

RISQUE ENVIRONNEMENTAL RÉSUANT DES ADDITIFS PRÉSENTS DANS L'ALIMENTATION ANIMALE

Arbre de décision de la phase I



▼M3

4.5.2. Phase II de l'évaluation

La phase II comporte deux parties: phase II A et phase II B.

Il y a lieu d'évaluer le potentiel de bioaccumulation de l'additif et/ou de ses principaux métabolites et son influence sur la marge de sécurité prévue. La bioaccumulation n'est pas jugée potentiellement significative lorsque, par exemple, K_{ow} (coefficient de partage) est < 3 . Des études appropriées en phase II B seront généralement nécessaires s'il n'est pas possible d'établir ces marges de sécurité.

4.5.2.1. Phase II A

La phase II A a pour objectif d'identifier le risque pour l'environnement en:

- affinant le calcul de la ou des CPE,
- déterminant la relation entre l'exposition, les niveaux d'additif et/ou de métabolites principaux et les effets indésirables à court terme sur des espèces animales et végétales de substitution correspondantes dans le ou les milieux concernés de l'environnement,
- utilisant ces résultats pour déterminer la valeur de la ou des concentrations sans effet prévues (CSEP).

La procédure séquentielle suivante est recommandée pour déterminer le risque:

- a) Si ce calcul n'a pas été effectué lors de la phase I, une CPE plus fine doit être calculée pour chaque milieu concerné de l'environnement. La vérification de la CPE doit prendre en compte les éléments suivants:
- la concentration de l'additif et/ou de ses principaux métabolites dans le fumier à la suite de l'administration de l'additif aux animaux à la dose proposée. Ce calcul doit prendre en considération les volumes d'excrétions et les taux de dosage,
 - la dilution potentielle des matières excrétées liées à l'additif résultant du traitement normal du fumier et de son stockage avant l'épandage,
 - l'adsorption/désorption de l'additif et de ses métabolites au sol, la persistance des résidus dans le sol (DT_{50} and DT_{90}); les sédiments dans le cas de l'aquaculture,
 - d'autres facteurs tels que la photolyse, l'hydrolyse, l'évaporation, la dégradation dans les systèmes de sédimentation au sol et dans les masses d'eau, la dilution par le labourage, etc.

La valeur de CPE la plus élevée obtenue à partir de ces calculs pour chaque milieu concerné de l'environnement doit être retenue pour la phase II A de l'évaluation du risque.

Lorsqu'une persistance élevée dans le sol ($DT_{90} > 1$ an) à des concentrations supérieures à 10 g/kg de sol est prévue en conditions d'équilibre, une phase II B peut être nécessaire.

- b) Il faut ensuite déterminer les niveaux qui produisent des effets indésirables à court terme pour différents niveaux trophiques dans les milieux concernés de l'environnement (sol, eau). Ces essais doivent se conformer aux lignes directrices de l'OCDE⁽¹⁾ ou à des lignes directrices éprouvées analogues. Les essais indiqués pour le milieu terrestre sont: toxicité pour les lombrics (concentration létale 50 %, CL_{50}), phytotoxicité (concentration efficace 50 %, CE_{50}), sur les végétaux terrestres, effets sur les micro-organismes du sol (par exemple: CE_{50} pour les effets sur la méthanogénèse et la fixation de l'azote). Pour le milieu aquatique: poisson, étude CL_{50} sur 96 heures; *Daphnia magna*, étude CE_{50} sur 48 heures; algues, étude CL_{50} et étude de toxicité pour les organismes des sédiments.
- c) La valeur de la CSEP pour chaque milieu concerné doit être calculée. Elle est obtenue en prenant la valeur la plus basse (à savoir le résultat chez l'espèce la plus sensible) observée pour un effet indésirable lors des essais d'écotoxicité précités et en la divisant par un facteur de sécurité de 100 au moins en fonction de l'indicateur et du nombre d'espèces d'essai utilisé.
- d) Les valeurs CPE et CSEP calculées doivent être comparées. Le rapport entre la CPE et la CSEP dépendra de la nature du résultat d'essai utilisé pour déterminer la CSEP. Il sera normalement situé

(1) Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

▼ **M3**

entre 1 et 0,1. Si des rapports sensiblement inférieurs sont obtenus, il est peu probable que d'autres tests écotoxicologiques soient nécessaires sauf si une bioaccumulation est prévisible. Inversement, des rapports supérieurs exigeront certains essais en phase II B.

4.5.2.2. Phase II B (études toxicologiques plus détaillées)

Pour les additifs dont l'impact sur l'environnement demeure incertain après la phase II A de l'évaluation, il est nécessaire d'effectuer des études plus précises de leurs effets sur les espèces biologiques dans le ou les milieux concernés de l'environnement pour lesquels les études de la phase II A indiquent des problèmes possibles. Dans ce cas, des essais supplémentaires sont requis pour déterminer les effets chroniques et plus spécifiques sur les espèces animales, végétales et microbiennes appropriées. Il est possible que la CPE ait été surestimée dans la phase II A. Pour le démontrer, il peut être nécessaire de procéder à des mesures des concentrations dans l'environnement et de la persistance de l'additif et/ou de ses principaux métabolites dans les conditions d'emploi sur le terrain.

Des essais d'écotoxicité supplémentaires appropriés sont décrits dans plusieurs publications, notamment dans les lignes directrices de l'OCDE. Il peut être nécessaire de prendre en considération trois espèces du milieu, les animaux, les végétaux et les micro-organismes. Une sélection rigoureuse de ces tests est requise pour faire en sorte qu'ils soient adaptés à la situation dans laquelle l'additif et/ou ses métabolites peuvent être rejetés et dispersés dans l'environnement.

L'évaluation de l'incidence sur le milieu terrestre peut comporter:

- une étude sublétales des effets sur les lombrics, d'autres études d'impact sur la microflore du sol, des essais de phytotoxicité sur un éventail d'espèces végétales importantes au plan économique, des études sur les invertébrés des herbages, notamment les insectes et les oiseaux sauvages.
- *NB*: une évaluation de la toxicité chez les mammifères peut s'avérer inutile étant donné que cet aspect est susceptible d'être étudié lors des essais de toxicité sur les mammifères effectués pour déterminer la DJA.

L'évaluation de l'incidence sur le milieu aquatique peut comporter:

- des essais de toxicité chronique sur les organismes aquatiques les plus sensibles identifiés dans la phase II A, par exemple, les essais aux premiers stades de la vie des poissons, l'essai de reproduction des daphnies, les essais sur les algues sur 72 heures et une étude de bioaccumulation,
- lorsqu'il n'est pas possible de fixer une marge de sécurité adéquate entre les valeurs de la CPE et la CSEP, il y a lieu de définir des mesures de limitation efficaces pour atténuer l'incidence sur l'environnement.

5. **Chapitre V — Modèle de monographie**5.1. *Identité de l'additif*

- 5.1.1. Dénomination ou dénominations commerciales proposées.
- 5.1.2. Type d'additif en fonction de l'effet principal. Tout autre emploi de la substance active doit être précisé.
- 5.1.3. Composition qualitative et quantitative (substance active, autres composants, impuretés, variabilité d'un lot à l'autre). Si la substance active est un mélange de composants actifs, chacun d'eux devant être clairement définissable, les principaux composants doivent être décrits séparément avec l'indication de leur proportion dans le mélange.
- 5.1.4. État physique, distribution granulométrique, forme des particules, densité, masse volumique apparente; pour les liquides: viscosité, tension superficielle.
- 5.1.5. Procédé de fabrication, y compris tout traitement spécifique éventuel.
- 5.2. *Spécifications concernant la substance active*
 - 5.2.1. Dénomination générique, dénomination chimique selon la nomenclature UICPA, autres dénominations et abréviations génériques internationales. Numéro CAS (Chemical Abstract Service Number).
 - 5.2.2. Formule développée, formule brute et poids moléculaire. S'il s'agit de produits de fermentation, composition qualitative et quantitative des

▼M3

principaux composants, origine microbienne (dénomination et lieu de la collection de culture où la souche est déposée).

5.2.3. Pureté.

Composition qualitative et quantitative des substances actives et des impuretés chimiques et des substances toxiques qui s'y rattachent, confirmation de l'absence d'organismes de production.

5.2.4. Propriétés pertinentes.

Propriétés physiques des substances chimiquement spécifiées: constante de dissociation, pKa, propriétés électrostatiques, point de fusion, point d'ébullition, densité, tension de vapeur, solubilité dans l'eau et les solvants organiques, K_{ow} et K_{oc} , spectre de masse et d'absorption, données RMN, isomères éventuels et toute autre propriété physique pertinente.

5.3. *Propriétés physico-chimiques, technologiques et biologiques de l'additif*

5.3.1. Stabilité de l'additif exposé aux éléments du milieu environnant tels que lumière, température, pH, humidité et oxygène. Proposition d'une durée de conservation.

5.3.2. Stabilité au cours de la préparation des prémélanges et des aliments, notamment stabilité dans les conditions de fabrication prévues (chaleur, humidité, pression/contrainte de cisaillement, durée). Produits de dégradation ou de décomposition éventuels.

5.3.3. Stabilité au cours du stockage des prémélanges et des aliments traités dans les conditions définies. Proposition d'une durée de conservation.

5.3.4. Autres propriétés physico-chimiques, technologiques ou biologiques appropriées, notamment dispersibilité dans des conditions favorables afin de former et conserver des mélanges homogènes dans les prémélanges et les aliments, propriétés anti-poussiéreuses et antistatiques, dispersibilité dans les liquides.

5.4. *Méthodes de contrôle*

5.4.1. Description des méthodes appliquées pour établir les critères énoncés aux points 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 et 2.3.4.

5.4.2. Description des méthodes d'analyse qualitative et quantitative destinées à identifier et mesurer le résidu marqueur de la substance active dans les tissus cibles et les produits animaux.

5.4.3. Si lesdites méthodes ont été publiées, il suffira d'indiquer les références bibliographiques et de fournir les tirés à part correspondants.

5.4.4. Informations sur les conditions optimales de stockage pour les étalons.

5.5. *Propriétés biologiques de l'additif*

5.5.1. Pour les coccidiostatiques et autres substances médicamenteuses, indication des effets prophylactiques (par exemple: morbidité, mortalité, nombre d'oocystes et notation des lésions).

5.5.2. Pour les additifs zootechniques autres que ceux visés au point 5.5.1, indication des effets sur la ration alimentaire, le poids corporel, la conversion alimentaire, la qualité et le rendement des produits et de tout autre paramètre ayant un effet positif pour l'animal, l'environnement, le producteur ou le consommateur.

5.5.3. Pour les additifs technologiques, les effets technologiques correspondants.

5.5.4. Effets indésirables, contre-indications ou avertissements éventuels (animal cible, consommateur, environnement), y compris les interactions biologiques, avec leur justification. Toute DJA ou LMR éventuelle fixée pour d'autres emplois de la substance active doit être précisée.

5.6. *Indication qualitative et quantitative des résidus dans les tissus cibles éventuellement présents dans les produits d'origine animale dans les conditions d'emploi envisagées*5.7. *La DJA, les LMR fixées et le délai d'attente doivent être indiqués s'il y a lieu.*

▼ **M3**

- 5.8. *Autres caractéristiques pertinentes pour l'identification de l'additif*
- 5.9. *Conditions d'utilisation*
- 5.10. *Date*
6. **Chapitre VI — Fiche signalétique**
 1. *Identité de l'additif*
 - 1.1. Type d'additif
 - 1.2. État physique
 - 1.3. Composition qualitative et quantitative
 - 1.4. Méthode d'analyse de l'additif et des résidus
 - 1.5. Numéro d'enregistrement communautaire (numéro CE)
 - 1.6. Emballage
 2. *Spécifications concernant la substance active*
 - 2.1. Dénomination générique, dénomination chimique, numéro CAS
 - Dénomination générique
 - Dénomination chimique (UICPA)
 - Numéro CAS
 - 2.2. Formule brute
 3. *Propriétés physico-chimiques, technologiques et biologiques de l'additif*
 - 3.1. Stabilité de l'additif
 - 3.2. Stabilité au cours de la préparation des prémélanges et des aliments
 - 3.3. Stabilité au cours du stockage des prémélanges et des aliments
 - 3.4. Autres propriétés
 4. *Conditions d'utilisation*
 - 4.1. Espèce ou catégorie d'animaux, âge maximal si précisé
 - 4.2. Teneur minimale et maximale dans les aliments
 - 4.3. Contre-indications, interactions
 - 4.4. Avertissements
 5. *Personne responsable de la mise en circulation*
 - 5.1. Nom
 - 5.2. Adresse
 - 5.3. Numéro d'enregistrement
 6. *Fabricant*
 - 6.1. Nom
 - 6.2. Adresse
 - 6.3. Numéro d'autorisation ou numéro d'enregistrement attribué à l'établissement ou à l'intermédiaire
 7. *Date*
7. **Chapitre VII — Renouvellement de l'autorisation d'additifs dont l'autorisation est liée à une personne responsable de leur mise en circulation**
 1. *Généralités*

Un dossier et une monographie actualisés doivent être établis conformément aux lignes directrices les plus récentes, et une liste reprenant

▼ **M3**

toutes les variations de tout type survenues depuis l'autorisation de mise en circulation ou le dernier renouvellement doit être fournie.

Il y a lieu de confirmer que la monographie et le dossier de sécurité ont été adaptés de manière à reprendre toutes les informations nouvelles qui concernent l'additif ou sont désormais requises à la suite des modifications des présentes lignes directrices.

Des informations doivent également être fournies sur la situation en matière d'autorisations au plan mondial et sur le volume des ventes.

2. *Identité de la substance active et de l'additif*

Il y a lieu d'apporter la preuve que l'additif n'a pas été modifié ou que sa composition, sa pureté ou son activité n'ont pas été modifiées par rapport à l'additif autorisé. Toute modification du procédé de fabrication doit être signalée.

3. *Efficacité*

Il y a lieu d'apporter la preuve que l'additif conserve l'efficacité revendiquée dans les conditions de production animale courantes dans l'Union européenne au moment de la demande de renouvellement de l'autorisation. Ces informations doivent comporter une description de l'expérience générale acquise dans l'utilisation de l'additif et le contrôle des résultats obtenus.

4. *Microbiologie*

Il convient d'accorder un intérêt particulier au développement éventuel d'une résistance aux agents antimicrobiens lors d'une utilisation à long terme dans les conditions pratiques d'utilisation. Les essais doivent être réalisés sur le terrain dans des exploitations où l'additif a été utilisé régulièrement pendant une période aussi longue que possible. Une sélection de bactéries intestinales courantes doit être utilisée comme organismes d'essai et doit comporter les organismes gram positifs et gram négatifs endogènes et exogènes pertinents.

Si les essais indiquent une modification du profil de résistance par rapport aux chiffres initiaux, la résistance croisée aux antibiotiques correspondants utilisés dans le traitement des maladies infectieuses chez l'homme et l'animal doit être étudiée sur les bactéries résistantes. Les antibiotiques appartenant au même groupe que l'additif sont les plus importants, mais l'essai doit également porter sur d'autres groupes d'antibiotiques.

Les résultats des programmes de surveillance appropriés doivent être mentionnés.

5. *Sécurité*

Il y a lieu d'apporter la preuve que, dans l'état actuel des connaissances, l'additif reste sûr pour les espèces cibles, les consommateurs, les exploitants et l'environnement dans les conditions d'utilisation autorisées. Il y a lieu de présenter une mise à jour du dossier de sécurité qui porte sur la période écoulée depuis la mise en circulation ou le dernier renouvellement et fournit des informations sur les points suivants:

- rapports sur les effets indésirables, y compris les accidents (effets inconnus auparavant, effets graves de tout type, incidence accrue des effets connus), pour les animaux cibles, les exploitants et l'environnement. Le rapport sur l'effet indésirable doit mentionner la nature de l'effet, le nombre de personnes/d'animaux touchés, l'issue, les conditions d'utilisation, l'évaluation du lien de causalité,
- rapports sur les interactions et les contaminations croisées inconnues auparavant,
- données provenant du contrôle des résidus, s'il y a lieu,
- toute autre information concernant la sécurité de l'additif.

L'absence d'information complémentaire sur un de ces facteurs doit être clairement motivée.

8. **Chapitre VIII — Nouveau demandeur recourant à la première autorisation d'un additif dont l'autorisation est liée à une personne responsable de sa mise en circulation**

L'évaluation des données fournies pour l'autorisation initiale pouvant être jugée fiable, un dossier établi en vue d'une demande en application de l'article 9 C, paragraphe 3, doit uniquement satisfaire aux exigences visées ci-après.

▼M3

À cet effet, un additif peut être considéré comme identique lorsque la composition qualitative et quantitative et la pureté des composants actifs et inactifs sont essentiellement identiques et que la préparation et les conditions d'utilisation sont semblables.

Pour ces produits, il ne sera normalement pas nécessaire de recommencer les études pharmacologiques, toxicologiques et d'efficacité, et il est possible de déposer une demande abrégée. Celle-ci doit comporter des rapports d'experts.

- Un chapitre II complet et une monographie doivent être remis.
- Des données indiquant que les spécifications des caractéristiques physiques et chimiques de l'additif sont essentiellement semblables à celles du produit connu.
- Il y a lieu de confirmer que de nouvelles connaissances scientifiques reprises dans les ouvrages disponibles concernant l'additif n'ont pas modifié l'évaluation initiale de l'efficacité depuis l'autorisation de mise en circulation de l'additif initial.
- Il convient d'accorder un intérêt particulier au développement éventuel d'une résistance aux agents antimicrobiens lors d'une utilisation à long terme de la substance active dans les conditions pratiques d'utilisation. Les essais doivent être réalisés sur le terrain dans des exploitations où la substance active a été utilisée régulièrement pendant une période aussi longue que possible. Une sélection de bactéries intestinales courantes doit être utilisée comme organismes d'essai et doit comporter les organismes gram positifs et gram négatifs endogènes et exogènes pertinents.
- Si les essais indiquent une modification du profil de résistance par rapport aux chiffres initiaux, la résistance croisée aux antibiotiques correspondants utilisés dans le traitement des maladies infectieuses chez l'homme et l'animal doit être étudiée sur les bactéries résistantes. Les antibiotiques appartenant au même groupe que l'additif sont les plus importants, mais l'essai doit également porter sur d'autres groupes d'antibiotiques.
- Il y a lieu d'apporter la preuve que, dans l'état actuel des connaissances reprises dans les ouvrages de référence disponibles, l'additif reste sûr pour les espèces cibles, les consommateurs, les exploitants et l'environnement dans les conditions d'utilisation autorisées.
- La conformité du délai d'attente à la LMR doit être établie.

PARTIE II

MICRO-ORGANISMES ET ENZYMES⁽¹⁾

⁽¹⁾ Voir la directive 94/40/CE de la Commission (JO L 208 du 11.8.1994, p. 15), modifiée par la directive 95/11/CE.