

Modalités d'application en ce qui concerne l'établissement et la présentation des demandes ainsi que l'évaluation et l'autorisation des additifs pour l'alimentation animale

¹ Une demande d'autorisation pour un additif destiné à l'alimentation animale doit comprendre les éléments suivants:

- a. date;
- b. objet: Demande d'autorisation pour un additif destiné à l'alimentation animale;
- c. type d'autorisation: (nouvelle, nouvelle utilisation, renouvellement, modification, prolongation, autorisation d'urgence);
- d. adresse complète du demandeur ou de son représentant;
- e. identification et caractérisation de l'additif:
 1. dénomination de l'additif (caractérisation de la (des) substance(s)/matière(s) active(s));
 2. dénomination commerciale (le cas échéant);
 3. catégorie et groupe fonctionnel;
 4. espèces animales cibles;
 5. si pertinent: nom du titulaire actuel de l'autorisation, numéro existant, catégorie;
 6. indications sur des autorisations éventuelles pour les denrées alimentaires (si pertinent);
 7. si le produit se compose d'un organisme génétiquement modifié (OGM), en contient ou en est extrait: le marqueur spécifique et les conditions d'utilisation;
 8. le mode d'application dans les aliments complets ou dans l'eau: espèces animales ou catégories d'animaux, âge maximal ou poids maximal, dose minimale et maximale (si pertinent);
 9. conditions particulières d'utilisation (si pertinent);
 10. conditions particulières ou restrictions pour sa manipulation (si pertinent);
 11. limite maximale de résidus (si pertinent): identification des résidus, espèce ou catégorie d'animaux, tissu- ou produit-cible, quantité maximale de résidus dans les tissus ou les produits (en µg/kg), délai d'attente;
- f. un échantillon de l'additif avec les indications suivantes:
 1. numéro de lot ou de charge,

⁵² Nouvelle teneur selon le ch. II al. 1 de l'O de l'OFAG du 23 avr. 2021, en vigueur depuis le 1^{er} juin 2021 (RO 2021 256).

2. date de fabrication,
 3. durée de stockage,
 4. teneur en matière active,
 5. poids,
 6. description de la texture,
 7. description de l'emballage,
 8. conditions particulières de stockage;
- g. modification demandée (si pertinent);
- h. dossier complet selon al. 2.
- ² Le dossier accompagnant la demande d'autorisation pour un additif destiné à l'alimentation animale doit être conforme aux exigences des annexes II, III et IV du règlement (CE) n° 429/2008⁵³.

⁵³ Règlement (CE) n° 429/2008 de la Commission du 25 avril 2008 relatif aux modalités d'application du règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'établissement et la présentation des demandes ainsi que l'évaluation et l'autorisation des additifs pour l'alimentation animale, JO L 133 du 22.5.2008, p. 1; modifié en dernier lieu par le règlement d'exécution (UE) 2020/1773, JO L 398 du 27.11.2020, p. 19.



ANNEXE II

CRITÈRES GÉNÉRAUX APPLICABLES AU DOSSIER VISÉ À L'ARTICLE 3

ASPECTS GÉNÉRAUX

La présente annexe énonce les critères généraux pour l'établissement de la liste et des caractéristiques des études et des informations relatives aux substances, micro-organismes et préparations qui doivent accompagner les dossiers conformément à l'article 7 du règlement (CE) n° 1831/2003 pour:

- une autorisation en tant que nouvel additif pour l'alimentation animale,
- une autorisation pour une nouvelle utilisation d'un additif pour l'alimentation animale,
- une modification d'une autorisation existante pour un additif pour l'alimentation animale, ou
- un renouvellement de l'autorisation pour un additif pour l'alimentation animale.

Les dossiers doivent permettre d'évaluer les additifs sur la base de l'état actuel des connaissances et de vérifier que ces additifs respectent les principes fondamentaux d'autorisation définis à l'article 5 du règlement (CE) n° 1831/2003.

Les études requises ainsi que leur ampleur dépendront de la nature, de la catégorie et du groupe fonctionnel de l'additif, du type d'autorisation (liée au titulaire ou non), de la substance elle-même, des animaux cibles et des conditions d'utilisation. Le demandeur se reportera à la présente annexe ainsi qu'à l'annexe III afin de déterminer quelles études et informations il doit joindre à sa demande.

Le demandeur justifiera clairement toute omission de données requises à la présente annexe, à l'annexe III et à l'annexe IV ou tout écart par rapport à celles-ci dans le dossier.

Le dossier contiendra les rapports détaillés de toutes les études réalisées selon le système de numérotation proposé dans la présente annexe. Il contiendra également les références et les copies de toutes les données scientifiques publiées mentionnées ainsi que les copies des éventuels autres avis pertinents ayant déjà été émis par des organismes scientifiques reconnus. Si ces études ont déjà été évaluées par un organisme scientifique européen conformément à la législation en vigueur dans la Communauté, un renvoi aux résultats de l'évaluation sera suffisant. Les données provenant d'études menées et publiées précédemment ou qui sont le résultat d'un examen collégial devront clairement traiter du même additif que celui qui fait l'objet de la demande d'autorisation.

Les études, y compris celles qui ont été menées et publiées précédemment ou qui sont le résultat d'un examen collégial, seront réalisées et documentées dans le respect des normes de qualité adéquates [par exemple les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)], conformément à la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ⁽¹⁾ ou aux normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Si des études *in vivo* ou *in vitro* sont réalisées en dehors de la Communauté, le demandeur démontrera que les installations en question se conforment aux principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) ou aux normes ISO.

⁽¹⁾ JO L 50 du 20.2.2004, p. 44.

▼B

Les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques doivent être déterminées conformément aux méthodes établies 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⁾, telle que modifiée en dernier lieu par la directive 2004/73/CE de la Commission ⁽³⁾, ou à des méthodes récentes reconnues par des organismes scientifiques internationaux. Le recours à d'autres méthodes que celles-ci doit être justifié.

L'utilisation de méthodes *in vitro* ou de méthodes permettant d'améliorer ou de remplacer les essais classiques sur des animaux de laboratoire ou de réduire le nombre d'animaux utilisés lors de ces essais sera encouragée. Ces méthodes doivent offrir une qualité et un niveau de garantie équivalents à ceux de la méthode qu'elles entendent remplacer.

La description des méthodes d'analyse des aliments pour animaux ou de l'eau doit être conforme aux règles de BPL définies dans la directive 2004/10/CE et/ou à la norme EN ISO/IEC 17025. Ces méthodes doivent respecter les conditions définies à l'article 11 du règlement (CE) n° 882/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif aux contrôles officiels effectués pour s'assurer de la conformité avec la législation sur les aliments pour animaux et les denrées alimentaires et avec les dispositions relatives à la santé animale et au bien-être des animaux ⁽⁴⁾.

▼M1

Chaque dossier doit contenir un résumé et un résumé scientifique en vue de permettre d'identifier et de caractériser l'additif concerné.

▼B

Chaque dossier doit contenir une proposition de plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché, lorsque l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003 le requiert, et une proposition d'étiquetage conformément à l'article 7, paragraphe 3, point e), du règlement (CE) n° 1831/2003.

Évaluation de la sécurité

Celle-ci est fondée sur des études visant à démontrer la sécurité d'utilisation de l'additif pour:

- a) l'espèce cible, aux doses maximales proposées dans les aliments pour animaux et dans l'eau et à un multiple de ces doses, afin d'établir une marge de sécurité;
- b) les consommateurs qui ingèrent des produits alimentaires obtenus à partir d'animaux auxquels l'additif, ses résidus ou ses métabolites ont été administrés. Dans ce cas, la sécurité sera assurée en fixant des limites maximales de résidus (LMR) et des délais d'attente fondés sur la dose journalière admissible (DJA) ou sur l'apport maximal tolérable (AMT);
- c) les personnes susceptibles d'être exposées à l'additif par inhalation ou par contact avec les muqueuses, les yeux ou la peau lors de la manipulation de l'additif ou de son incorporation dans des prémélanges, des aliments complets pour animaux ou dans l'eau, ou lors de l'utilisation d'aliments pour animaux ou d'eau contenant l'additif en question;
- d) les animaux et l'homme, eu égard à la sélection et à la prolifération de gènes de résistance aux antimicrobiens, et
- e) l'environnement, en raison de l'additif lui-même ou de produits dérivés de l'additif, directement et/ou via les excréments des animaux.

⁽²⁾ JO L 196 du 16.8.1967, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2006/121/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 396 du 30.12.2006, p. 850); rectifiée au JO L 136 du 29.5.2007, p. 281.

⁽³⁾ JO L 152 du 30.4.2004, p. 1; rectifiée au JO L 216 du 16.6.2004, p. 3.

⁽⁴⁾ JO L 165 du 30.4.2004, p. 1; rectifié au JO L 191 du 28.5.2004, p. 1.

▼B

Lorsqu'un additif possède de multiples composants, il est possible d'évaluer séparément la sécurité de chacun d'entre eux pour les consommateurs et d'examiner ensuite les effets cumulés (si l'on peut montrer qu'il n'existe aucune interaction entre les composants). Une autre option consiste à évaluer le mélange dans son intégralité.

Évaluation de l'efficacité

Celle-ci est fondée sur des études visant à démontrer l'efficacité d'un additif par rapport aux objectifs de l'utilisation à laquelle il est destiné, telle que définie à l'article 6, paragraphe 1, et à l'annexe I du règlement (CE) n° 1831/2003.

1. CHAPITRE I: RÉSUMÉ DU DOSSIER**▼M1****1.1. Résumé conformément à l'article 7, paragraphe 3, point h), du règlement (CE) n° 1831/2003****▼B**

Le demandeur doit présenter un résumé reprenant les principales caractéristiques de l'additif concerné. Le résumé ne peut contenir aucune information confidentielle et doit être structuré de la manière suivante:

1.1.1. Contenu

- a) nom du (des) demandeur(s);
- b) identification de l'additif;
- c) méthode de production et méthode d'analyse;
- d) études de sécurité et d'efficacité de l'additif ainsi que toutes les informations concernant la notification des études conformément à l'article 32 *ter* du règlement (CE) n° 178/2002;

▼M1**▼B**

- e) conditions d'utilisation proposées, et
- f) proposition de plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché.

1.1.2. Description

- a) Nom et adresse du (des) demandeur(s)

Ces informations sont obligatoires dans tous les cas, indépendamment du type d'autorisation de l'additif pour l'alimentation animale demandée (liée au titulaire ou non). Si le dossier est présenté par un groupe de demandeurs, le nom de chacun d'entre eux doit être indiqué.

- b) Identification de l'additif

L'identification de l'additif doit contenir un résumé des informations requises conformément à l'annexe II ou III, en fonction du type d'autorisation demandée. La dénomination de l'additif, la classification par catégorie et groupe fonctionnel proposée, les espèces/catégories animales cibles et les doses doivent notamment être mentionnées.

- c) Méthode de production et méthode d'analyse

Le procédé de fabrication doit être décrit.

▼B

Les procédures générales des méthodes d'analyse qui seront employées dans le cadre des contrôles officiels de l'additif en tant que tel, dans les prémélanges et dans les aliments pour animaux, conformément aux prescriptions de la présente annexe et de l'annexe III, doivent être décrites. Le cas échéant, sur la base des informations fournies à la présente annexe et à l'annexe III, cette description inclura également la procédure de la (des) méthode(s) d'analyse qui sera (seront) utilisée(s) dans le cadre des contrôles officiels des additifs ou de leurs métabolites dans les denrées alimentaires d'origine animale.

d) Études de sécurité et d'efficacité de l'additif

Les conclusions en matière de sécurité et d'efficacité de l'additif, fondées sur les différentes études réalisées, doivent être présentées. Les résultats des études peuvent être insérés dans un tableau en vue d'étayer les conclusions du (des) demandeur(s). Seules les études requises à l'annexe III doivent figurer dans le résumé.

e) Conditions d'utilisation proposées

Le(s) demandeur(s) doi(ven)t proposer des conditions d'utilisation. Il(s) doi(ven)t notamment préciser la dose d'utilisation dans l'eau ou les aliments pour animaux, ainsi que les conditions d'utilisation détaillées dans les aliments complémentaires pour animaux. Des informations sont également requises si d'autres modes d'administration ou d'incorporation dans l'alimentation animale ou dans l'eau sont utilisées. Les éventuelles conditions d'utilisation spécifiques (par exemple les incompatibilités), les exigences spécifiques en matière d'étiquetage et les espèces animales auxquelles l'additif est destiné doivent être décrites.

f) Proposition de plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché

Ce point ne concerne que les additifs qui, en vertu de l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003, n'appartiennent pas aux catégories a) ou b) visées à l'article 6, paragraphe 1, dudit règlement et les additifs entrant dans le champ d'application de la législation communautaire relative à la commercialisation de produits contenant des OGM, consistant en de tels organismes ou produits à partir d'OGM.

1.2. **Résumé scientifique du dossier**

Un résumé scientifique reprenant les détails de chaque volet des documents présentés en vue d'étayer la demande, conformément à la présente annexe et à l'annexe III, doit être présenté. Ce résumé doit inclure les conclusions du (des) demandeur(s).

Le résumé doit suivre l'ordre de la présente annexe et aborder l'ensemble des volets en renvoyant aux pages correspondantes du dossier.

1.3. **Liste des documents et autres renseignements**

Le demandeur doit préciser le numéro et les intitulés des volumes de la documentation accompagnant la demande. Un index détaillé renvoyant aux différents volumes et pages doit être joint.

1.4. **Liste des volets du dossier faisant l'objet d'une demande de confidentialité, le cas échéant**

La liste doit renvoyer aux volumes et pages correspondants du dossier.

▼B**2. CHAPITRE II: IDENTITÉ, CARACTÉRISATION ET CONDITIONS D'UTILISATION DE L'ADDITIF; MÉTHODES D'ANALYSE**

L'additif doit être identifié et caractérisé en détail.

2.1. Identité de l'additif**2.1.1. Dénomination de l'additif**

Le cas échéant, une dénomination commerciale doit être proposée pour les additifs liés à un titulaire d'autorisation.

2.1.2. Proposition de classification

Le demandeur doit faire une proposition en vue de la classification de l'additif dans une ou plusieurs catégories et un ou plusieurs groupes fonctionnels, compte tenu de ses fonctions principales, conformément à l'article 6 et à l'annexe I du règlement (CE) n° 1831/2003.

Les éventuelles données concernant d'autres utilisations connues des mêmes substances ou matières actives (par exemple dans les denrées alimentaires, en médecine humaine ou vétérinaire, dans l'agriculture et dans l'industrie) doivent être fournies. Toute autre autorisation en tant qu'additif pour l'alimentation animale ou humaine, ou que médicament vétérinaire, ou tout autre type d'autorisation de la substance active doivent être mentionnés.

2.1.3. Composition qualitative et quantitative (substance/matière active, autres composants, impuretés, variation entre les lots)

La (les) substance(s)/matière(s) active(s) et tous les autres composants de l'additif doivent être répertoriés, en indiquant la proportion par poids dans le produit final. La variation qualitative et quantitative de la (des) substance(s)/matière(s) active (s) entre les lots doit être déterminée.

Pour les micro-organismes, le nombre de cellules ou de spores viables, exprimé en UFC par gramme, doit être déterminé.

Pour les enzymes, chaque activité (principale) déclarée doit être décrite et le nombre d'unités de chaque activité dans le produit final doit être donné. Les activités secondaires présentant un intérêt doivent également être mentionnées. Les unités d'activité doivent être définies, de préférence en µmoles de produit libéré par minute du substrat, en indiquant également le pH et la température.

Si le composant de l'additif est un mélange de substances ou de matières actives, chacun clairement définissable (qualitativement et quantitativement), les composants de la (des) substance(s)/matière(s) active(s) doivent être décrits séparément, et leurs proportions dans le mélange précisées.

Les autres mélanges dont il est impossible de décrire les composants au moyen d'une formule chimique unique et/ou d'identifier tous les composants doivent être caractérisés par le(s) composant(s) contribuant à leur activité et/ou le(s) composant(s) majeur(s) caractéristique(s).

Sous réserve d'une éventuelle demande de renseignements complémentaires de la part de l'Autorité en vertu de l'article 8, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1831/2003, le demandeur n'est pas tenu de décrire les autres composants qui ne présentent pas de risque pour la sécurité, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances ou de matières actives, pour les additifs qui n'appartiennent pas aux catégories des additifs zootechniques, des coccidiostatiques et des histomonostatiques, et qui ne relèvent pas du règlement (CE) n° 1829/2003. En tout état de cause, toutes les études rapportées dans le dossier doivent être fondées sur l'additif qui fait l'objet de la demande d'autorisation et peuvent fournir des informations concernant les autres préparations susceptibles d'être réalisées. Des numéros d'identification internes pourront être autorisés et inclus dans les documents de tiers. Une liste devra répertorier ces numéros et confirmer qu'ils renvoient à la ou aux préparations faisant l'objet de la demande.

▼B2.1.4. *Pureté*

Le demandeur doit identifier et quantifier les impuretés chimiques et microbiennes, les substances possédant des propriétés toxiques ou d'autres propriétés indésirables qui n'ont pas été ajoutées intentionnellement et ne contribuent pas à l'activité de l'additif. En outre, pour les produits de fermentation, le demandeur doit confirmer l'absence d'organismes de production dans l'additif. Le protocole utilisé pour le contrôle de routine des lots de production en vue de détecter les contaminants et les impuretés doit être décrit.

Toutes les données fournies doivent étayer la proposition de spécification de l'additif.

Les exigences spécifiques dépendant du processus de production, conformes à la législation communautaire existante, sont énoncées ci-après.

2.1.4.1. Additifs dont l'autorisation est liée à un titulaire d'autorisation

Pour les additifs dont l'autorisation est liée à un titulaire d'autorisation, il y a lieu de fournir les informations utiles concernant le procédé spécifique employé par le fabricant, sur la base de normes existantes utilisées dans d'autres cadres similaires. Les spécifications du comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) ou les spécifications des autorisations des additifs alimentaires de la Communauté européenne peuvent être utilisées.

2.1.4.2. Additifs dont l'autorisation n'est pas liée à un titulaire d'autorisation

Pour les additifs dont l'autorisation n'est pas liée à un titulaire d'autorisation, les normes existantes utilisées dans d'autres cadres similaires, ou incluant des spécifications pour les additifs alimentaires autorisés dans la Communauté européenne, ou celles du JECFA peuvent être utilisées. Lorsque de telles normes sont indisponibles ou lorsque le procédé de production le requiert, les renseignements suivants doivent être fournis et les concentrations déterminées:

- pour les micro-organismes: contamination microbiologique, mycotoxines, métaux lourds,
- pour les produits de fermentation (qui ne contiennent pas de micro-organismes comme matières actives): il convient de suivre les mêmes prescriptions que pour les micro-organismes (voir ci-dessus). Les proportions dans lesquelles le milieu de croissance utilisé est incorporé dans le produit final doivent également être indiquées,
- pour les substances d'origine végétale: contamination microbiologique et botanique (par exemple ricin, graines de plantes adventices, ergot de seigle, notamment), mycotoxines, contamination aux pesticides, valeurs maximales des solvants et, le cas échéant, substances présentant un risque toxicologique dont la présence dans le végétal d'origine est connue,
- pour les substances d'origine animale: contamination microbiologique, métaux lourds et valeurs maximales des solvants, le cas échéant,
- pour les substances minérales: métaux lourds, dioxines et PCB,

▼ B

— pour les produits fabriqués par synthèse et procédés chimiques: tous les produits chimiques utilisés dans les procédés synthétiques et les éventuels produits intermédiaires subsistant dans le produit final doivent être identifiés, et leurs concentrations indiquées.

Les mycotoxines à analyser doivent être sélectionnées en fonction des différentes matrices, le cas échéant.

2.1.5. *État physique de chaque forme du produit*

Pour les préparations solides, des données concernant la distribution granulométrique, la forme des particules, la densité, la densité apparente, le potentiel de production de poussières et l'utilisation de procédés qui affectent les propriétés physiques doivent être fournies. Pour les préparations liquides, des données concernant la viscosité et la tension de surface doivent être fournies. Lorsque l'additif est destiné à être utilisé dans l'eau, la solubilité ou le degré de dispersion doivent être démontrés.

2.2. **Caractérisation de la (des) substance(s)/matière(s) active(s)**

2.2.1. *Description*

Une description qualitative de la substance active ou de la matière active doit être donnée. Figureront dans cette description la pureté et l'origine de la substance ou matière, ainsi que toute autre caractéristique pertinente.

2.2.1.1. Substances chimiques

Les substances chimiquement bien définies doivent être décrites au moyen de leur nom générique, de leur nom chimique selon la nomenclature de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée), d'autres noms et abréviations génériques internationaux et/ou du numéro CAS (Chemical Abstract Service). La formule développée et moléculaire ainsi que le poids moléculaire doivent figurer dans la description.

Pour les composés chimiquement définis utilisés comme arômes, il convient d'ajouter le numéro FLAVIS correspondant au groupe chimique concerné et, pour les extraits végétaux, les marqueurs phytochimiques.

Les mélanges dont il est impossible de décrire les composants au moyen d'une formule chimique unique et/ou d'identifier tous les composants doivent être caractérisés par le(s) composant(s) contribuant à leur activité et/ou le(s) composant(s) principal (principaux) caractéristique(s). Le composé marqueur doit être identifié afin de permettre d'évaluer la stabilité et d'assurer la traçabilité.

Pour les enzymes et les préparations enzymatiques, le numéro d'identification et le nom systématique proposé par l'Union internationale de biochimie (UIB) dans la dernière édition de la «Nomenclature des enzymes» doivent être indiqués pour chaque activité enzymatique déclarée. Pour les activités qui ne figurent pas encore dans la nomenclature, il y a lieu d'utiliser un nom systématique conforme aux règles de nomenclature de l'UIB. Les noms communs sont acceptés pour autant qu'ils soient sans équivoque et utilisés de manière cohérente dans tout le dossier, et qu'ils puissent être clairement reliés au nom systématique et au numéro UIB lorsqu'ils sont mentionnés la première fois. L'origine biologique de chaque activité enzymatique doit être mentionnée.

L'origine microbienne des substances chimiques produites par fermentation doit également être décrite (voir point 2.2.1.2: Micro-organismes).

2.2.1.2. Micro-organismes

L'origine de tous les micro-organismes doit être précisée, qu'ils soient utilisés comme produits ou comme souches de production.

▼B

Tout antécédent de modification des micro-organismes utilisés comme produits ou comme souches de production doit être indiqué. Le nom et la classification taxinomique de chaque micro-organisme doivent être fournis, conformément aux dernières informations publiées dans les codes internationaux de nomenclature (ICN). Les souches microbiennes doivent être déposées dans une collection de cultures internationalement reconnue (de préférence dans l'Union européenne) et conservées par cette collection de cultures pendant la durée de vie autorisée de l'additif. Un certificat de dépôt de la collection, mentionnant le numéro d'acquisition sous lequel la souche est conservée, doit être fourni. Il convient en outre de décrire toutes les caractéristiques morphologiques, physiologiques et moléculaires nécessaires pour établir l'identification unique de la souche et permettre de confirmer sa stabilité génétique. Les modifications génétiques des OGM doivent être décrites. L'identificateur unique doit être indiqué pour chaque OGM, visé dans le règlement (CE) n° 65/2004 instaurant un système pour l'élaboration et l'attribution d'identificateurs uniques pour les organismes génétiquement modifiés.

2.2.2. *Propriétés pertinentes*

2.2.2.1. Substances chimiques

Les propriétés physiques et chimiques doivent être décrites. La constante de dissociation, le pKa, les propriétés électrostatiques, le point de fusion, le point d'ébullition, la densité, la pression de vapeur, la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques, le K_{ow} et le K_d/K_{oc} , la spectrométrie de masse et les spectres d'absorption, les données RMN, les éventuels isomères et toute autre propriété physique utile doivent être indiqués, le cas échéant.

La substance produite par fermentation ne doit avoir aucune activité antimicrobienne liée à l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme ou l'animal.

2.2.2.2. Micro-organismes

— Toxines et facteurs de virulence

Il y a lieu de démontrer l'absence ou la présence négligeable de toxines ou de facteurs de virulence. Les souches de bactéries appartenant à un groupe taxinomique dont certains membres sont connus pour leur potentiel de production de toxines ou d'autres facteurs de virulence doivent faire l'objet de tests adaptés afin de démontrer l'absence de tout risque au niveau moléculaire et, si nécessaire, cellulaire.

Pour les souches de micro-organismes pour lesquelles il n'existe aucun antécédent de sécurité d'utilisation avéré et dont la biologie demeure mal comprise, une batterie complète d'études toxicologiques sera nécessaire.

— Production d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques

Les micro-organismes utilisés comme additifs ou comme souche de production ne doivent avoir aucune activité antibiotique ou doivent être incapables de produire des substances antibiotiques susceptibles d'avoir une activité antibiotique chez l'homme et l'animal.

Les souches de micro-organismes destinées à être utilisées comme additifs ne doivent pas alimenter le réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques déjà présents dans la flore intestinale des animaux et dans l'environnement. La résistance aux antibiotiques utilisés dans la médecine humaine et vétérinaire de toutes les souches de bactéries doit dès lors être testée. Si une résistance est détectée, sa base génétique et sa probabilité de transfert à d'autres organismes présents dans la flore intestinale doivent être déterminées.

▼B

Les souches de micro-organismes portant une résistance acquise à un ou plusieurs antimicrobiens ne doivent pas être utilisées comme additifs pour l'alimentation animale, à moins qu'il puisse être démontré que cette résistance est le résultat d'une ou plusieurs mutations chromosomiques et n'est pas transférable.

2.3. Procédé de fabrication, y compris procédures de traitement spécifiques

Il y a lieu de décrire le procédé de fabrication afin de définir les points critiques du procédé susceptibles d'avoir une influence sur la pureté des substances/matières actives ou de l'additif. Une fiche de données de sécurité doit être fournie pour les produits chimiques utilisés dans la production.

2.3.1. Substance(s)/matière(s) active(s)

Le procédé de production (par exemple synthèse chimique, fermentation, culture, extraction de matière organique ou distillation) utilisé lors de la préparation de la ou des substances/matières actives de l'additif doit être décrit, le cas échéant, au moyen d'un organigramme. La composition des milieux de fermentation/culture doit être précisée. Les méthodes de purification doivent être décrites en détail.

Pour les micro-organismes génétiquement modifiés (MGM) utilisés comme source d'additifs et cultivés en milieu fermé, la directive 90/219/CEE du Conseil⁽⁵⁾ s'applique. Les procédés de fermentation (milieu de culture, conditions de fermentation et traitement en aval des produits de fermentation) doivent également être décrits.

2.3.2. Additif

Le procédé de fabrication de l'additif doit être décrit en détail. Les phases clés de la préparation de l'additif, y compris le(s) point(s) d'introduction de la ou des substances/matières actives et des autres composants, et toutes les éventuelles étapes ultérieures de traitement ayant une incidence sur la préparation de l'additif doivent être décrites, le cas échéant, au moyen d'un organigramme.

2.4. Propriétés physico-chimiques et technologiques de l'additif

2.4.1. Stabilité

La stabilité est généralement mesurée grâce au suivi analytique de la (des) substance(s)/matière(s) active(s) ou de son (leur) activité/de sa (leur) viabilité. La stabilité des enzymes peut être définie en termes de perte d'activité catalytique, celle des micro-organismes, en termes de perte de viabilité, et celle des substances aromatisantes, en termes de perte d'arôme. La stabilité des autres mélanges/extraits chimiques peut être évaluée en contrôlant la concentration d'une ou plusieurs substances de marquage adéquates.

Stabilité de l'additif

La stabilité de chaque préparation de l'additif, lors de son exposition à différentes conditions environnementales (lumière, température, pH, humidité, oxygène et matériau de conditionnement) doit être étudiée. La durée de conservation escomptée de l'additif mis sur le marché doit être fondée sur au moins deux situations expérimentales couvrant toutes les conditions d'utilisation probables [par exemple 25 °C, 60 % d'humidité relative de l'air (HR) et 40 °C, 75 % HR].

⁽⁵⁾ JO L 117 du 8.5.1990, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la décision 2005/174/CE de la Commission (JO L 59 du 5.3.2005, p. 20).

▼B

Stabilité de l'additif utilisé dans les prémélanges et les aliments pour animaux

Pour les additifs utilisés dans les prémélanges et les aliments pour animaux, à l'exception des composés aromatisants, il y a lieu d'étudier la stabilité de chaque préparation de l'additif dans les conditions de fabrication et de stockage ordinaires des prémélanges et aliments pour animaux. Les études de stabilité dans les prémélanges doivent s'étendre sur six mois minimum. La stabilité doit de préférence être testée dans des prémélanges contenant des oligoéléments, faute de quoi, l'additif devra porter la mention «ne pas mélanger avec des oligoéléments».

Les études de stabilité dans les aliments pour animaux doivent normalement s'étendre sur trois mois minimum. La stabilité est généralement vérifiée dans des aliments sous forme de farine et de granulés (y compris l'influence de la transformation en granulés ou d'autres formes de traitement) destinés à la principale espèce animale de la demande.

Pour les additifs destinés à être utilisés dans l'eau, la stabilité de chaque préparation de l'additif doit être étudiée dans l'eau et dans des conditions simulant l'utilisation pratique.

En cas de perte de stabilité, et si nécessaire, les produits de dégradation ou de décomposition potentiels devront être caractérisés.

Des données d'analyse comprenant au moins une observation au début et une à la fin de la période de stockage doivent être fournies.

Si nécessaire, les études contiendront la composition qualitative et quantitative des prémélanges ou des aliments pour animaux utilisés pour les essais.

2.4.2. *Homogénéité*

La capacité de répartition homogène de l'additif pour l'alimentation animale (à l'exception des composés aromatisants) dans les prémélanges, les aliments pour animaux ou l'eau doit être démontrée.

2.4.3. *Autres caractéristiques*

Les autres caractéristiques, telles que le potentiel de production de poussières, les propriétés électrostatiques ou la dispersabilité dans les liquides, doivent être décrites.

2.4.4. *Incompatibilités ou interactions physico-chimiques*

Les incompatibilités ou interactions physico-chimiques susceptibles de se produire avec des aliments pour animaux, des vecteurs, d'autres additifs agréés ou des médicaments doivent être signalées.

2.5. **Conditions d'utilisation de l'additif**

2.5.1. *Mode d'utilisation dans l'alimentation animale proposé*

Les espèces ou catégories animales, le groupe d'âge ou le stade de production de l'animal doivent être indiqués conformément aux catégories énumérées à l'annexe IV du présent règlement. Les éventuelles contre-indications doivent être mentionnées. L'utilisation proposée, dans l'alimentation animale ou dans l'eau, doit être définie.

Le mode d'administration et le niveau d'incorporation proposés doivent être précisés pour les prémélanges, les aliments pour animaux ou l'eau destinée à la consommation. En outre, la dose proposée pour les aliments complets des animaux ainsi que la durée d'administration et le délai d'attente proposés doivent être indiqués, lorsque cela est nécessaire. Une justification sera requise si une utilisation particulière de l'additif dans les aliments complémentaires pour animaux est proposée.

▼B2.5.2. *Informations relatives à la sécurité des utilisateurs/des travailleurs*

2.5.2.1. Substances chimiques

Une fiche de données de sécurité respectant le format prévu par la directive 91/155/CEE de la Commission du 5 mars 1991 définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/379/CEE du Conseil, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses ⁽⁶⁾ doit être fournie. Si nécessaire, des mesures de prévention des risques professionnels et des moyens de protection au cours de la fabrication, de la manipulation, de l'utilisation et de l'élimination sont proposées.

2.5.2.2. Micro-organismes

Une classification conforme à la directive 2000/54/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail (septième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) ⁽⁷⁾ doit être fournie. Pour les micro-organismes qui n'appartiennent pas au groupe 1 de cette directive, il y a lieu d'informer les clients afin de leur permettre de prendre les mesures de protection nécessaires pour leurs travailleurs, conformément aux prescriptions de l'article 3, paragraphe 2, de ladite directive.

2.5.2.3. Exigences en matière d'étiquetage

Sans préjudice des dispositions en matière d'étiquetage et d'emballage prévues à l'article 16 du règlement (CE) n° 1831/2003, les exigences spécifiques en matière d'étiquetage et, le cas échéant, les conditions d'utilisation et de manipulation spécifiques (y compris les incompatibilités et les contre-indications connues) ainsi que les instructions d'utilisation doivent être indiquées.

2.6. **Méthodes d'analyse et échantillons de référence**

Les méthodes d'analyse doivent être présentées suivant la structure type recommandée par ISO (à savoir ISO 78-2).

Conformément au règlement (CE) n° 1831/2003 et au règlement (CE) n° 378/2005, les méthodes d'analyse figurant dans ce chapitre doivent être évaluées par le LCR. Le LCR doit présenter à l'Autorité un rapport d'évaluation indiquant si ces méthodes peuvent être utilisées dans le cadre des contrôles officiels de l'additif pour l'alimentation animale qui fait l'objet de la demande. L'évaluation du LCR sera axée sur les méthodes mentionnées aux points 2.6.1 et 2.6.2.

Si une LMR a été fixée pour la substance qui fait l'objet de la demande par le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ⁽⁸⁾, le LCR n'évaluera pas le point 2.6.2. Le demandeur rédigera le point 2.6.2 à l'aide de la même méthode, des mêmes informations et des mêmes éléments (y compris les mises à jour pertinentes) que ceux qui doivent être remis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'annexe V du règlement (CEE) n° 2377/90 et au volume 8 (*Notice to Applicants and Guidelines — avis aux demandeurs et lignes directrices*) de la collection *Rules governing medicinal products in the European Union* (règles régissant les médicaments dans l'Union européenne).

Les méthodes analytiques décrites au point 2.6.3 sont également susceptibles d'être évaluées si le LCR, l'Autorité ou la Commission le juge nécessaire.

⁽⁶⁾ JO L 76 du 22.3.1991, p. 35. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2001/58/CE (JO L 212 du 7.8.2001, p. 24).

⁽⁷⁾ JO L 262 du 17.10.2000, p. 21.

⁽⁸⁾ JO L 224 du 18.8.1990, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 203/2008 de la Commission (JO L 60 du 5.3.2008, p. 18).

▼B

En vertu du règlement (CE) n° 378/2005, le demandeur doit fournir des échantillons de référence directement au LCR avant l'évaluation du dossier technique, ainsi que des échantillons de remplacement avant la date d'expiration.

Les demandeurs doivent se référer aux lignes directrices détaillées mises à disposition par le LCR conformément à l'article 12 du règlement (CE) n° 378/2005.

2.6.1. *Méthodes d'analyse de la substance active*

La (les) méthode(s) d'analyse qualitative et, le cas échéant, quantitative visant à déterminer si les doses maximales et minimales proposées de la (des) substance(s)/matière(s) active(s) dans l'additif, les prémélanges, les aliments pour animaux et, le cas échéant, l'eau sont respectées doit(ven)t être caractérisée(s) de manière détaillée.

2.6.1.1. Ces méthodes doivent répondre aux mêmes exigences que les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre des contrôles officiels, définies à l'article 11 du règlement (CE) n° 882/2004. Elles doivent, en particulier, répondre à au moins une des exigences suivantes:

- respecter les règles communautaires pertinentes (par exemple les méthodes d'analyse communautaires), lorsqu'elles existent,
- respecter les règles ou protocoles internationalement reconnus, par exemple ceux que le Comité européen de normalisation (CEN) a acceptés ou ceux adoptés dans les législations nationales (par exemple méthodes normalisées de la CEN),
- être adaptées à l'objectif visé, développées conformément à des protocoles scientifiques et validées lors d'essais interlaboratoires conformément à un protocole d'essais interlaboratoires internationalement reconnu (par exemple ISO 5725 ou IUPAC), ou
- être validées en interne suivant des lignes directrices internationales harmonisées pour la validation en interne de méthodes d'analyse⁽⁹⁾ eu égard aux paramètres de caractérisation mentionnés au point 2.6.1.2.

2.6.1.2. La caractérisation détaillée de la (des) méthode(s) doit inclure les caractéristiques pertinentes définies à l'annexe III du règlement (CE) n° 882/2004.

2.6.1.3. Les caractéristiques de performance des méthodes validées en interne doivent être vérifiées en testant la méthode dans un second laboratoire accrédité et indépendant. Les résultats de ces tests doivent être présentés accompagnés de toute autre information à l'appui de la transférabilité de la méthode à un laboratoire de contrôle officiel. Pour des raisons d'indépendance et de participation à l'évaluation des documents fournis par le demandeur, si le second laboratoire est un laboratoire appartenant au groupement de laboratoires nationaux de référence (LNR) assistant le LCR, au sens du règlement (CE) n° 378/2005, il devra envoyer une déclaration d'intérêts au LCR dès réception de la demande par ce dernier, décrivant le travail du laboratoire dans le cadre de la demande, et il ne participera pas à l'évaluation de la demande.

⁽⁹⁾ M. Thompson et al.: *Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis* (rapport technique de l'IUPAC) *Pure Appl. Chem.*, vol. 74, n° 5, p. 835-855, 2002.

▼B

2.6.1.4. Le LCR peut sélectionner les caractéristiques pertinentes mentionnées à l'annexe III du règlement (CE) n° 882/2004 dans son rapport d'évaluation à l'Autorité.

2.6.1.5. Pour certains groupes de substances (par exemple les enzymes), des critères de performance des méthodes peuvent être fixés dans les lignes directrices détaillées mises à disposition par le LCR conformément à l'article 12 du règlement (CE) n° 378/2005.

2.6.2. *Méthodes d'analyse visant à déterminer le niveau des résidus de l'additif ou de ses métabolites dans les denrées alimentaires*

La (les) méthode(s) d'analyse qualitative et quantitative visant à déterminer les résidus marqueurs et/ou métabolites de l'additif dans les tissus et produits animaux cibles doit(ven)t être caractérisée(s) de manière détaillée.

2.6.2.1. Ces méthodes doivent répondre aux mêmes exigences que les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre des contrôles officiels, définies à l'article 11 du règlement (CE) n° 882/2004. Elles doivent, en particulier, répondre à au moins une des exigences mentionnées au point 2.6.1.1.

2.6.2.2. La caractérisation détaillée de la (des) méthode(s) doit comprendre les caractéristiques pertinentes définies à l'annexe III du règlement (CE) n° 882/2004 et doit tenir compte des dispositions de la décision 2002/657/CE de la Commission⁽¹⁰⁾. Les critères de performance similaires définis dans les décisions de la Commission établissant les méthodes d'analyse à utiliser en vue de détecter certaines substances et leurs résidus dans les animaux vivants conformément à la directive 96/23/CE du Conseil doivent être pris en considération, le cas échéant.

La limite de quantification (LQ) de chaque méthode ne doit pas dépasser la moitié de la LMR correspondante et doit être validée pour des valeurs allant au moins de la moitié au double de la LMR.

2.6.2.3. Les caractéristiques de performance des méthodes validées en interne doivent être vérifiées en testant la méthode dans un second laboratoire accrédité et indépendant. Les résultats de ces tests doivent être présentés. Pour des raisons d'indépendance et de participation à l'évaluation des documents fournis par le demandeur, si le second laboratoire est un laboratoire appartenant au groupement de laboratoires nationaux de référence (LNR) assistant le LCR, au sens du règlement (CE) n° 378/2005, il devra envoyer une déclaration d'intérêt au LCR dès réception de la demande par ce dernier, décrivant le travail du laboratoire dans le cadre de la demande, et il ne participera pas à l'évaluation de la demande.

2.6.2.4. Le LCR peut sélectionner les caractéristiques pertinentes mentionnées au point 2.6.2.2 dans son rapport d'évaluation à l'Autorité.

2.6.2.5. Pour certains groupes de substances (par exemple les enzymes), des critères de performance des méthodes peuvent être fixés dans les lignes directrices détaillées mises à disposition par le LCR conformément à l'article 12 du règlement (CE) n° 378/2005.

⁽¹⁰⁾ JO L 221 du 17.8.2002, p. 8. Décision modifiée en dernier lieu par la décision 2004/25/CE (JO L 6 du 10.1.2004, p. 38).

▼B2.6.3. *Méthodes d'analyse concernant l'identité et la caractérisation de l'additif*

Le demandeur doit décrire les méthodes utilisées pour déterminer les caractéristiques énumérées aux points 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 et 2.4.4.

Conformément à l'annexe II du règlement (CE) n° 1831/2003, tel que modifié par le règlement (CE) n° 378/2005, les méthodes présentées dans le cadre de ce chapitre sont également susceptibles d'être évaluées si l'Autorité ou la Commission le juge utile pour l'évaluation de la demande.

Il est recommandé que les méthodes décrites dans le cadre de ce chapitre soient internationalement reconnues. Les méthodes qui ne sont pas internationalement reconnues devront être décrites dans leur intégralité. Dans ce cas, les études doivent être réalisées par des laboratoires accrédités et indépendants et elles doivent être documentées suivant les normes de qualité appropriées (par exemple BPL conformément à la directive 2004/10/CE ou normes ISO).

Les méthodes d'identification et de caractérisation de l'additif doivent répondre aux mêmes exigences que les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre des contrôles officiels, définies à l'article 11 du règlement (CE) n° 882/2004, en particulier si des exigences légales sont fixées (par exemple impuretés, substances indésirables).

3. **CHAPITRE III: ÉTUDES CONCERNANT LA SÉCURITÉ DE L'ADDITIF**

Les études qui font l'objet du présent chapitre et des annexes spécifiques visent à permettre d'évaluer:

- la sécurité d'utilisation de l'additif chez les espèces cibles,
- les éventuels risques liés à la sélection et/ou au transfert de la résistance aux antimicrobiens ainsi qu'à la persistance et à la dissémination accrues d'entéropathogènes,
- les risques pour le consommateur de denrées alimentaires dérivées d'animaux nourris avec des aliments contenant l'additif ou traités avec lui ou qui pourraient découler de la consommation de denrées alimentaires contenant des résidus de l'additif ou de ses métabolites,
- les risques découlant de l'inhalation ou d'un contact avec les muqueuses, les yeux ou la peau pour les personnes susceptibles de manipuler l'additif en tant que tel ou les prémélanges ou aliments pour animaux dans lesquels il a été incorporé, et
- les risques d'effets dommageables pour l'environnement, causés par l'additif lui-même ou par des produits dérivés de l'additif, directement et/ou via les excréments des animaux.

3.1. **Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles**

Les études qui font l'objet du présent chapitre visent à évaluer:

- la sécurité d'utilisation de l'additif chez les espèces cibles elles-mêmes, et
- les éventuels risques liés à la sélection et/ou au transfert de la résistance aux antimicrobiens ainsi qu'à la persistance et à la dissémination accrues d'entéropathogènes.

▼B3.1.1. *Études de tolérance pour les espèces cibles*

L'objectif des essais de tolérance est de réaliser une évaluation limitée de la toxicité à court terme de l'additif pour les animaux cibles. Ils servent également à établir une marge de sécurité, au cas où l'additif est consommé à des doses supérieures à celles recommandées. Ces essais de tolérance doivent être réalisés afin de démontrer la sécurité de l'additif pour chaque espèce/catégorie animale cible pour laquelle une demande est introduite. Dans certains cas, certains éléments des essais de tolérance peuvent être intégrés à l'un des essais d'efficacité, pour autant que les exigences mentionnées ci-après concernant ces tests soient respectées. Toutes les études qui font l'objet du présent chapitre doivent être fondées sur l'additif décrit au chapitre II.

3.1.1.1. Un essai de tolérance doit porter sur au moins trois groupes:

- un groupe non supplémenté,
- un groupe recevant la dose maximale recommandée, et
- un groupe expérimental recevant un multiple de la dose maximale recommandée.

Le groupe expérimental reçoit généralement dix fois la dose maximale recommandée. Les animaux utilisés lors de cet essai doivent être régulièrement contrôlés afin de détecter des signes visuels d'effets cliniques, de déterminer les caractéristiques de performance, d'évaluer la qualité du produit, le cas échéant, de contrôler l'hématologie et la chimie du sang par tests de routine ainsi que d'autres paramètres pouvant être liés aux propriétés biologiques de l'additif. Les paramètres critiques connus grâce aux études toxicologiques sur des animaux de laboratoire doivent être pris en considération. Tout effet indésirable détecté au cours des essais d'efficacité doit également être signalé dans ce chapitre. Les décès inexplicables au cours de l'essai de tolérance doivent faire l'objet d'une enquête par autopsie et, le cas échéant, histologie.

S'il est prouvé qu'une dose 100 fois supérieure à la dose maximale recommandée peut être tolérée, l'hématologie ou la chimie du sang par tests de routine ne seront pas requises. Si le produit n'est toléré qu'à une dose inférieure à dix fois la dose maximale recommandée, l'étude doit être conçue de manière à pouvoir calculer une marge de sécurité pour l'additif et des paramètres supplémentaires (par autopsie, histologie, si nécessaire, et autres critères appropriés) doivent être fournis.

Pour certains additifs, selon leur toxicologie et leur métabolisme ou leur utilisation, les essais de tolérance peuvent s'avérer inutiles.

Le plan expérimental utilisé doit tenir compte de la puissance statistique adéquate.

3.1.1.2. Durée des essais de tolérance

*Tableau 1***Durée des essais de tolérance: porcins**

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Porcelets non sevrés	14 jours	De préférence de l'âge de 14 jours jusqu'au sevrage
Porcelets sevrés	42 jours	Pendant 42 jours après le sevrage

▼B

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Porcs d'engraissement	42 jours	Poids corporel au début de l'étude \leq 35 kg
Truies reproductrices	1 cycle	De l'insémination à la fin de la période de sevrage

Si la demande porte sur des porcelets non sevrés et sevrés, une étude combinée (porcelets non sevrés de 14 jours et porcelets sevrés de 28 jours) sera jugée suffisante. Si la tolérance des porcelets sevrés a été démontrée, il n'est pas nécessaire de procéder à une étude distincte pour les porcs d'engraissement.

Tableau 2

Durée des essais de tolérance: volaille

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Poulets d'engraissement/ élevés pour la ponte	35 jours	À partir de l'éclosion
Poules pondeuses	56 jours	De préférence au cours du premier tiers de la période de ponte
Dindons d'engraissement	42 jours	À partir de l'éclosion

Les données relatives à la tolérance des poulets d'engraissement ou des dindons d'engraissement peuvent être utilisées pour démontrer la tolérance des poulets ou des dindons élevés pour la ponte/la reproduction, respectivement.

Tableau 3

Durée des essais de tolérance: bovins

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Veaux d'engraissement	28 jours	Poids corporel initial \leq 70kg
Veaux d'élevage; bovins d'engraissement ou reproducteurs	42 jours	
Vaches laitières	56 jours	

Si la demande porte sur les veaux d'élevage et les bovins d'engraissement, une étude combinée (28 jours pour chaque période) sera jugée suffisante.

Tableau 4

Durée des essais de tolérance: ovins

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Agneaux d'élevage et d'engraissement	28 jours	

Tableau 5

Durée des essais de tolérance: salmonidés et autres poissons

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Saumons et truites	90 jours	

▼B

Au lieu de cette étude de 90 jours, une étude au cours de laquelle le poids corporel initial des poissons au début de l'essai serait multiplié d'un facteur de deux au moins peut être réalisée.

Si l'additif est destiné à être utilisé sur le stock reproducteur uniquement, les essais de tolérance doivent être réalisés aussi près de la période de fraie que possible. Les essais de tolérance doivent durer 90 jours et la qualité des œufs ainsi que leur survie doivent être surveillées.

Tableau 6

Durée des essais de tolérance: animaux de compagnie et autres animaux non producteurs de denrées alimentaires

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Chiens et chats	28 jours	

Tableau 7

Durée des essais de tolérance: lapins

Animaux cibles	Durée des études	Caractéristique des animaux cibles
Lapins d'engraissement	28 jours	
Lapines reproductrices	1 cycle	De l'insémination à la fin de la période de sevrage

Si la demande porte sur les lapereaux non sevrés et sevrés, une période de 49 jours (débutant une semaine après la naissance) sera jugée suffisante et doit inclure la lapine jusqu'au sevrage.

Si un additif est administré pendant une période spécifique et plus courte que celle figurant dans la définition de la catégorie animale, il doit être administré conformément aux conditions d'utilisation proposées. La période d'observation ne pourra toutefois pas être inférieure à 28 jours et devra inclure le paramètre pertinent (par exemple pour les truies reproductrices, le nombre de porcelets nés vivants si l'on prend en considération la période de gestation ou bien le nombre et le poids des porcelets sevrés si l'on prend en considération la période de lactation).

3.1.1.3. Conditions expérimentales

Les études doivent faire l'objet de rapports individuels donnant des précisions pour tous les groupes expérimentaux. Le protocole d'essai doit être rédigé avec soin pour ce qui a trait aux données descriptives générales. Les informations suivantes doivent notamment être mentionnées:

- 1) troupeau: localisation et taille; conditions d'alimentation et d'élevage, mode d'alimentation; pour les espèces aquatiques, taille et nombre de bassins ou de parcs de la ferme, conditions d'éclairage et qualité de l'eau, y compris température et salinité de l'eau;
- 2) animaux: espèce (les espèces aquatiques destinées à la consommation humaine doivent être identifiées au moyen de leur nom commun suivi, entre parenthèses, du binôme latin), race, âge (taille pour les espèces aquatiques), sexe, procédure d'identification, stade physiologique et état de santé global;

▼B

- 3) date et durée exacte de l'essai: date et nature des examens pratiqués;
- 4) régimes alimentaires: description de la fabrication et de la composition quantitative du (des) régime(s) alimentaire(s) en termes d'ingrédients utilisés, de nutriments requis (valeurs analysées) et d'énergie. Statistiques concernant les rations;
- 5) la concentration de la (des) substance(s)/matière(s) active(s) (et, le cas échéant, des substances utilisées à des fins de comparaison) dans les aliments pour animaux doit être déterminée au moyen d'une analyse de contrôle, à l'aide des méthodes reconnues adéquates: numéro(s) de référence des lots;
- 6) nombre de groupes traités et non traités, nombre d'animaux dans chaque groupe: le nombre d'animaux utilisés dans les essais doit permettre une analyse statistique. Les méthodes d'évaluation statistique utilisées doivent être indiquées. Le rapport doit mentionner tous les animaux et/ou unités expérimentales utilisés lors des essais. Les cas impossibles à évaluer en raison d'un manque ou de la perte de données doivent être signalés, et leur répartition entre les différents groupes d'animaux classifiée;
- 7) le moment et la prévalence des éventuels effets indésirables du traitement sur des individus ou des groupes doivent être signalés (ils doivent donner des détails relatifs au programme d'observation utilisé au cours de l'étude); et
- 8) les traitements thérapeutiques/préventifs, le cas échéant, ne doivent pas interagir avec le mode d'action proposé de l'additif et doivent être consignés individuellement.

3.1.2. *Études microbiennes*

Des études doivent être réalisées afin de déterminer la capacité de l'additif à induire une résistance croisée aux antibiotiques utilisés en médecine humaine ou vétérinaire, à sélectionner des souches bactériennes résistantes en milieu réel chez l'espèce cible, à provoquer des effets sur les pathogènes opportunistes présents dans le tube digestif et à causer la dissémination ou l'excrétion de micro-organismes zoonotiques.

Si la (les) substance(s) active(s) possède(nt) une activité antimicrobienne au niveau de concentration prévu pour elle(s) dans l'alimentation animale, la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les espèces bactériennes pertinentes doit être déterminée suivant des procédures normalisées. Lorsqu'une activité microbienne significative est démontrée, la capacité de l'additif à sélectionner des souches bactériennes résistantes *in vitro* et chez les espèces cibles, et à induire une résistance croisée aux antibiotiques pertinents doit être établie ⁽¹⁾.

Des essais à la dose d'utilisation recommandée doivent être réalisés pour tous les additifs microbiens ainsi que pour les autres additifs pour lesquels un effet sur la microflore intestinale peut être anticipé. Ces études doivent démontrer que l'utilisation de l'additif ne crée pas de conditions propices à la prolifération et à la dissémination de micro-organismes potentiellement pathogènes.

Le choix des micro-organismes à surveiller dépendra des espèces cibles, mais englobera les espèces zoonotiques pertinentes, qu'elles produisent ou non des symptômes chez les animaux cibles.

⁽¹⁾ Une liste non exhaustive est disponible à l'adresse internet suivante: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

▼B**3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs**

L'objectif est d'évaluer la sécurité de l'additif pour les consommateurs et d'établir les résidus potentiels de l'additif ou de ses métabolites dans les denrées alimentaires dérivées d'animaux nourris avec des aliments ou de l'eau contenant cet additif ou traités à l'aide de celui-ci.

3.2.1. Études du métabolisme et des résidus

La détermination du devenir métabolique de l'additif chez les espèces cibles est une étape déterminante de l'identification et de la quantification des résidus dans les tissus ou les produits comestibles dérivés des animaux nourris avec des aliments ou de l'eau contenant l'additif. Des études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion de la substance (et de ses métabolites) doivent être produites.

Ces études doivent être réalisées à l'aide de méthodes d'essai validées au niveau international et conformément à la législation européenne en vigueur ou aux lignes directrices de l'OCDE sur les indications méthodologiques et conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Elles doivent respecter les règles en matière de bien-être animal définies par la législation communautaire et ne doivent pas être répétées inutilement.

Des études du métabolisme et des résidus sur l'animal (les animaux) cible(s) doivent être réalisées sur la substance active incorporée dans l'alimentation animale (non administrée par gavage, à moins que cela ne se justifie).

L'identification structurale de métabolites représentant plus de 10 % des résidus totaux dans les tissus et les produits comestibles et plus de 20 % des résidus totaux dans les excréments doit être établie. Si la voie métabolique de la substance active soulève la moindre inquiétude toxicologique, les métabolites situés en dessous des limites supérieures doivent être identifiés.

Les études cinétiques des résidus constitueront la base du calcul de l'exposition des consommateurs et de l'établissement d'un délai d'attente ainsi que de LMR, si nécessaire. Un résidu marqueur devra être proposé.

Pour certains additifs, selon leur nature ou leur utilisation, les études du métabolisme et des résidus ne s'imposent pas toujours.

3.2.1.1. Études du métabolisme

L'objectif des études du métabolisme est d'évaluer l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion de l'additif chez les espèces cibles.

Les études suivantes sont requises:

- 1) bilan métabolique après l'administration d'une dose unique de la substance active aux doses d'utilisation proposées (quantité totale correspondant à la dose quotidienne) et, éventuellement, d'une dose multiple (si cela se justifie), afin d'évaluer un taux et un degré approximatifs d'absorption, de distribution (plasma/sang) et d'excrétion (urine, bile, matières fécales, lait ou œufs, air expiré, excrétion via les branchies) chez les animaux mâles et femelles, le cas échéant, et

▼B

2) le profilage métabolique, l'identification du (des) métabolite(s) dans les excréments et les tissus, ainsi que la distribution dans les tissus et les produits doivent être établis après l'administration répétée d'une dose du composé marqué aux animaux jusqu'à l'état d'équilibre (équilibre métabolique) identifié par les niveaux de plasma. La dose administrée doit correspondre à la dose maximale d'utilisation proposée et doit être incorporée dans l'alimentation animale.

3.2.1.2. Études des résidus

La quantité et la nature des résidus non extractibles dans les tissus ou les produits comestibles doivent être examinées.

Des études des résidus sont requises pour toutes les substances pour lesquelles des études du métabolisme sont nécessaires.

Si la substance est un composant naturel des fluides ou des tissus corporels ou est naturellement présente en quantités significatives dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, les études de résidus peuvent se limiter à une comparaison des niveaux dans les tissus/produits dans un groupe non traité et dans le groupe supplémenté avec la dose maximale déclarée.

Pour les espèces majeures, les études doivent simultanément évaluer les résidus totaux significatifs sur le plan toxicologique et identifier le résidu marqueur de la substance active dans les tissus comestibles (foie, rein, muscle, peau, peau + graisse) et dans les produits (lait, œufs et miel). Le résidu marqueur est le résidu sélectionné pour l'analyse, dont le rapport entre la concentration et le total des résidus présentant un risque toxicologique dans les tissus est connu. Les études doivent également montrer le caractère permanent des résidus dans les tissus ou les produits afin d'établir un délai d'attente adéquat.

Pour déterminer le délai d'attente, les nombres minimaux proposés d'animaux échantillonnés et/ou de produits à chaque point de mesure sont les suivants:

- tissus comestibles:
 - bovins, ovins, porcins et espèces mineures: 4,
 - volaille: 6,
 - salmonidés et autres poissons: 10;
- produits:
 - lait: 8 échantillons par point de mesure,
 - œufs: 10 œufs par point de mesure,
 - miel: 8 échantillons par point de mesure.

La répartition mâles-femelles doit être adéquate.

Les résidus doivent être mesurés au délai d'attente zéro (état d'équilibre) et à au moins trois autres moments (points de mesure).

Un résidu marqueur doit être proposé.

Les études de l'absorption, de la distribution et de l'excrétion, y compris l'identification des principaux métabolites, doivent être réalisées sur les espèces d'animaux de laboratoire chez lesquelles la dose sans effet nocif observé (DSENO) la plus basse a été obtenue ou, par défaut, sur des rats (mâles et femelles). Des études complémentaires sur des métabolites particuliers peuvent s'avérer nécessaires si ces métabolites sont produits par l'espèce cible et ne se forment pas dans une proportion significative chez l'espèce de laboratoire.

▼B

3.2.1.3. Études du métabolisme et de l'élimination

Une étude du métabolisme comprenant le bilan métabolique, le profil métabolique et l'identification des principaux métabolites dans l'urine et les matières fécales doit être réalisée. Si une autre espèce de laboratoire montre une différence marquée au niveau de la sensibilité par rapport au rat, des informations complémentaires seront requises.

3.2.1.4. Biodisponibilité des résidus

L'évaluation des risques pour le consommateur découlant de résidus liés dans les produits animaux peut prendre en compte un facteur de sécurité supplémentaire en déterminant leur biodisponibilité à l'aide d'animaux de laboratoire appropriés et de méthodes reconnues.

3.2.2. *Études toxicologiques*

La sécurité de l'additif est évaluée sur la base des études toxicologiques réalisées *in vitro* et *in vivo* sur des animaux de laboratoire. Elles consistent en général à mesurer:

- 1) la toxicité aiguë;
- 2) la génotoxicité (mutagénicité, clastogénicité);
- 3) la toxicité orale subchronique;
- 4) la toxicité orale chronique/la cancérogénicité;
- 5) la toxicité pour la reproduction, y compris la tératogénicité, et
- 6) d'autres paramètres.

D'autres études en vue d'obtenir des informations supplémentaires nécessaires à l'évaluation de la sécurité de la substance active et de ses résidus doivent être réalisées s'il existe un quelconque motif d'inquiétude.

Sur la base des résultats de ces études, une DSENO toxicologique doit être établie.

Des études complémentaires sur des métabolites particuliers peuvent s'avérer nécessaires si ces métabolites sont produits par l'espèce cible et ne se forment pas de manière significative chez l'espèce de laboratoire. Si des études métaboliques sur l'homme sont disponibles, les données doivent être prises en considération afin de déterminer la nature des éventuelles études complémentaires.

Les études toxicologiques doivent être réalisées avec la substance active. Si la substance active est présente dans un produit de fermentation, celui-ci doit être testé. Le produit de fermentation testé doit être identique à celui qui sera utilisé dans le produit commercial.

Ces études doivent être réalisées à l'aide de méthodes d'essai validées au niveau international et conformément à la législation européenne en vigueur ou aux lignes directrices de l'OCDE sur les indications méthodologiques et conformément aux principes de BPL. Les études nécessitant des animaux de laboratoire doivent respecter les règles en matière de bien-être animal définies par la législation communautaire et ne doivent pas être répétées inutilement.

3.2.2.1. Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë sont requises afin de classer et de réaliser une caractérisation limitée de la toxicité du composé.

▼B

Les études de toxicité aiguë doivent être réalisées sur deux espèces de mammifères au moins. Une espèce de laboratoire peut être remplacée par une espèce cible, le cas échéant.

Il ne sera pas nécessaire de déterminer DL_{50} précise, une détermination approximative de la dose létale minimale est jugée suffisante. Le dosage maximal ne dépassera pas 2 000 mg/kg de poids corporel.

Afin de réduire le nombre et la souffrance des animaux impliqués, de nouveaux protocoles d'essai de la toxicité aiguë sont sans cesse mis au point. Les études réalisées au moyen de ces nouvelles procédures seront acceptées si elles sont dûment validées.

Les lignes directrices 402 (toxicité cutanée aiguë), 420 (méthode de la dose prédéterminée), 423 (méthode par classe de toxicité aiguë) et 425 (méthode de l'ajustement des doses) de l'OCDE devraient être suivies.

3.2.2.2. Études de génotoxicité, y compris mutagénicité

Afin d'identifier les substances actives et, le cas échéant, leurs métabolites et produits de dégradation ayant des propriétés mutagènes et génotoxiques, une batterie de différents tests de génotoxicité doit être réalisée. Le cas échéant, les tests doivent être réalisés sans et avec activation métabolique mammalienne et la compatibilité du matériau d'essai avec le système d'essai doit être prise en compte.

La batterie de base comprend les tests suivants:

- 1) induction de mutations géniques dans des bactéries et/ou des cellules de mammifères (de préférence le test du lymphome de souris/TK);
- 2) induction d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères; et
- 3) essai *in vivo* sur des espèces mammifères.

Des essais supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires en fonction des résultats des tests susmentionnés et compte tenu du profil toxicologique complet de la substance, ainsi que de son utilisation prévue.

Les protocoles doivent être conformes aux lignes directrices 471 (essai de mutation réverse sur *Salmonella typhimurium*), 472 (essai de mutation réverse sur *Escherichia coli*), 473 (essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères), 474 (test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères), 475 (essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères), 476 (essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères) ou 482 (synthèse non programmée de l'ADN sur cellules de mammifères — *in vitro*) de l'OCDE, ainsi qu'à d'autres lignes directrices pertinentes de l'OCDE pour les essais *in vitro* et *in vivo*.

3.2.2.3. Études de toxicité orale subchronique à doses répétées

Afin d'étudier le potentiel toxique subchronique de la substance active, au moins une étude d'une durée de 90 jours minimum sur une espèce de rongeurs doit être présentée. Si nécessaire, une seconde étude devra être réalisée sur une espèce de non-rongeurs. L'item de test doit être administré oralement avec au moins trois niveaux en plus du groupe témoin afin d'obtenir une réponse à la dose. La dose maximale utilisée devrait normalement révéler la présence d'effets indésirables. La dose minimale ne devrait pas faire apparaître de signes de toxicité.

▼B

Les protocoles de ces études doivent être conformes à la ligne directrice 408 (rongeurs) ou 409 (non-rongeurs) de l'OCDE.

3.2.2.4. Études de toxicité orale chronique (y compris études de cancérogénicité)

Afin d'étudier le potentiel toxique chronique et le potentiel cancérogène, une étude de toxicité orale chronique d'une durée de 12 mois minimum doit être réalisée sur au moins une espèce. L'espèce choisie doit être la plus appropriée selon toutes les données scientifiques disponibles, y compris les résultats des études de 90 jours. L'espèce par défaut est le rat. Si une seconde étude est requise, une espèce de mammifères rongeurs ou non rongeurs sera utilisée. L'item de test doit être administré oralement avec au moins trois niveaux en plus du groupe témoin afin d'obtenir une réponse à la dose.

Si l'étude de toxicité chronique est combinée à un examen de la cancérogénicité, sa durée sera portée à 18 mois pour les souris et les hamsters et à 24 mois pour les rats.

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

- 1) donnent des résultats systématiquement négatifs aux tests de géotoxicité;
- 2) ne sont pas structurellement liés à des cancérogènes connus, et
- 3) ne produisent aucun effet indiquant une (pré)néoplasie potentielle lors des tests de toxicité chronique.

Les protocoles doivent être conformes à la ligne directrice 452 (étude de toxicité chronique) ou 453 (étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité) de l'OCDE.

3.2.2.5. Études de toxicité pour la reproduction (y compris toxicité pour le développement prénatal)

Afin d'identifier une éventuelle détérioration de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets nocifs sur la progéniture résultant de l'administration de la substance active, des études de la fonction reproductrice doivent être réalisées au moyen:

- 1) d'une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, et
- 2) d'une étude de toxicité pour le développement prénatal (étude de tératogénicité).

Pour les nouveaux essais, des méthodes alternatives validées réduisant l'utilisation des animaux peuvent être utilisées.

3.2.2.5.1. Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations

Des études de la fonction reproductrice doivent être réalisées et s'étendre sur au moins deux générations filiales (F1, F2) chez au moins une espèce, généralement un rongeur, et pourront être combinées à une étude de tératogénicité. La substance objet de l'étude doit être administrée oralement à des mâles et à des femelles à un moment approprié avant l'accouplement. L'administration se poursuivra jusqu'au sevrage de la génération F2.

▼B

La fertilité, la gestation, la parturition, le comportement maternel, l'allaitement, la croissance et le développement de la progéniture F1, de la fécondation à la maturité, et le développement de la progéniture F2 jusqu'au sevrage doivent être minutieusement observés et faire l'objet d'un rapport. Les protocoles de l'étude de toxicité pour la reproduction doivent être conformes à la ligne directrice 416 de l'OCDE.

3.2.2.5.2. Étude de toxicité pour le développement prénatal (étude de tératogénicité)

L'objectif est de détecter d'éventuels effets indésirables sur la femelle gravide et sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition, à partir de l'implantation et tout au long de la période de gestation. Ces effets incluent une toxicité accrue chez les femelles gravides, la mort embryo-fœtale, une croissance fœtale altérée et des anomalies et des anomalies structurelles chez le fœtus.

Le rat est généralement l'espèce choisie pour la première étude. Si un résultat négatif ou équivoque est observé pour la tératogénicité, une autre étude de toxicité développementale doit être réalisée sur une seconde espèce, de préférence le lapin. Si l'étude sur le rat est positive pour la tératogénicité, il est inutile de procéder à une étude sur une seconde espèce, sauf si une analyse de l'ensemble des études de base indique que la DJA serait fondée sur la tératogénicité du rat. Dans ce cas, une étude sur une seconde espèce est requise afin de déterminer l'espèce la plus sensible pour ce paramètre. Les protocoles doivent être conformes à la ligne directrice 414 de l'OCDE.

3.2.2.6. Autres études toxicologiques et pharmacologiques spécifiques

D'autres études apportant des informations complémentaires utiles à l'évaluation de la sécurité de la substance active et de ses résidus doivent être menées s'il existe un motif d'inquiétude. Ces études peuvent inclure un examen des effets pharmacologiques, des effets chez les animaux juvéniles (prépubères), de l'immunotoxicité ou de la neurotoxicité.

3.2.2.7. Détermination de la dose sans effet négatif observable (DSENO)

La DSENO est généralement fondée sur les effets toxicologiques, mais les effets pharmacologiques s'avèrent parfois plus adéquats.

La DSENO la plus basse sera choisie. Tous les résultats des chapitres précédents ainsi que toutes les autres données utiles publiées (y compris toute information utile relative aux effets de la substance active sur l'homme) et, le cas échéant, les informations relatives à des produits chimiques dont la structure chimique est très proche doivent être pris en considération pour identifier la DSENO la plus basse, exprimée en mg par kg de poids corporel par jour.

3.2.3. Évaluation de la sécurité des consommateurs

La sécurité des consommateurs est évaluée en comparant la DJA (dose journalière admissible) fixée et l'apport théorique calculé de l'additif ou de ses métabolites par les denrées alimentaires. Dans le cas des vitamines et des oligoéléments, l'AMT (apport maximal tolérable) peut être utilisé à la place de la DJA.

▼ B**3.2.3.1. Proposition de dose journalière admissible (DJA) pour la (les) substance(s) active(s)**

La dose journalière admissible (DJA) (exprimée en mg d'additif ou de matière liée à l'additif par personne par jour) est calculée en divisant la DSENO la plus basse (mg par kg de poids corporel) par un facteur de sécurité adéquat et en multipliant le résultat par le poids corporel moyen de l'homme, soit 60 kg.

Selon le cas, une DJA doit être proposée. La DJA peut aussi être «non spécifiée» en raison de la faible toxicité décelée lors des essais sur les animaux. Aucune DJA ne doit être proposée si la substance montre des propriétés génotoxiques ou cancérigènes pour l'homme.

Afin d'établir la DJA, le devenir métabolique de la substance active chez les animaux cibles doit normalement être le même que chez les animaux de laboratoire (voir 3.2.1.4 Biodisponibilité des résidus), ce qui garantit que les consommateurs sont exposés aux mêmes résidus que les animaux de laboratoire utilisés lors des études toxicologiques. Dans le cas contraire, des études complémentaires sur une seconde espèce d'animaux de laboratoire ou sur les métabolites propres à l'espèce cible peuvent toutefois permettre de fixer une DJA.

Le facteur de sécurité utilisé pour déterminer la DJA d'un additif particulier prendra en considération la nature des effets biologiques et la qualité des données utilisées pour identifier la DSENO, la pertinence de ces effets pour l'homme et leur réversibilité ainsi que les éventuels effets directs connus des résidus chez l'homme.

Un facteur de sécurité de minimum 100 doit être utilisé pour calculer la DJA (si une batterie complète de tests toxicologiques a été réalisée). Si des données relatives à la substance active sont disponibles pour l'homme, un facteur de sécurité moins élevé pourra être accepté. Des facteurs de sécurité plus élevés pourraient être appliqués afin de tenir compte de sources supplémentaires d'incertitude dans les données ou si la DSENO est fixée sur la base d'un paramètre particulièrement critique, tel que la tératogénicité.

3.2.3.2. Apport maximal tolérable (AMT)

Pour certains additifs, il peut s'avérer plus approprié de fonder l'évaluation de la sécurité sur l'AMT, qui est le niveau maximal d'apport journalier chronique total d'un nutriment (de toutes les sources) qui n'est pas jugé (par les organes scientifiques nationaux ou internationaux) susceptible d'entraîner un risque d'effets négatifs sur la santé pour les consommateurs ou certains groupes de consommateurs.

Le dossier doit contenir des données visant à démontrer que l'utilisation de l'additif ne conduit pas à une situation dans laquelle l'AMT pourrait être dépassé compte tenu de toutes les sources possibles du nutriment.

Si les niveaux de résidus résultant de l'additif nutritionnel ou de son (ses) métabolite(s) dans des produits d'origine animale sont supérieurs à ce que l'on considère comme normal ou escompté de ces produits, il doit en être fait mention clairement.

3.2.3.3. Exposition des consommateurs

L'apport total de l'additif et/ou de ses métabolites au consommateur, toutes sources confondues, doit être inférieur à la DJA ou à l'AMT.

▼B

L'apport théorique de l'alimentation d'origine animale doit être calculé compte tenu de la concentration (résidus totaux comme moyenne arithmétique et valeur unique supérieure) mesurée dans les tissus et les produits au terme de l'utilisation de l'additif. En outre, si nécessaire, au cours des différents délais d'attente, les valeurs de la consommation alimentaire journalière humaine seront déterminées suivant l'hypothèse la plus pessimiste.

Pour les additifs destinés à plusieurs espèces, l'exposition via les tissus doit être calculée de manière indépendante pour les mammifères, les oiseaux et les poissons et la valeur la plus élevée doit être choisie. Le cas échéant, l'exposition par le lait et les œufs doit être ajoutée à ce chiffre. Par exemple, si la demande d'autorisation porte sur des mammifères allaitants et des oiseaux pondeurs, les valeurs respectives les plus élevées pour les tissus comestibles sont ajoutées à celles de la consommation de lait et d'œufs. Si la demande d'autorisation porte sur des poissons, des oiseaux pondeurs et des mammifères allaitants, les valeurs respectives les plus élevées pour les tissus comestibles sont ajoutées à celles de la consommation de lait et d'œufs. Les autres combinaisons doivent être envisagées de la même manière.

Dans certaines situations (par exemple certains additifs nutritionnels et sensoriels ou des additifs destinés à des espèces mineures), il peut s'avérer utile d'affiner encore l'évaluation de l'exposition humaine à l'aide de chiffres de consommation plus réalistes, tout en gardant l'approche la plus conservatrice, en se fondant, si possible, sur des données communautaires.

Tableau 1

Chiffres de la consommation humaine journalière théorique (g de tissus ou de produits)

	Mammifères	Oiseaux	Poissons	Autres
Muscle	300	300	300 (*)	
Foie	100	100	—	
Rein	50	10	—	
Graisse	50 (**)	90 (***)	—	
+ Lait	1 500	—	—	
+ Œufs	—	100	—	
+ Miel				20

(*) Muscle et peau dans leur proportion naturelle.

(**) Pour les porcins, 50 g de graisse et de peau dans leur proportion naturelle.

(***) Graisse et peau dans leur proportion naturelle.

3.2.3.4. Proposition de limites maximales de résidus (LMR)

La limite maximale de résidus est la concentration maximale de résidus (exprimée en µg de résidu marqueur par kg de tissu comestible humide ou de produit) qui peut être acceptée par la Communauté en vue d'être légalement autorisée ou reconnue comme admissible dans l'alimentation. Elle est fondée sur le type et la quantité de résidus jugés toxicologiquement inoffensifs pour la santé humaine, exprimés par la DJA. Aucune LMR ne peut être fixée en l'absence de DJA.

▼ B

Lorsque l'on fixe des LMR pour les additifs de l'alimentation animale, on prend également en considération les résidus provenant d'autres sources (par exemple denrées alimentaires d'origine végétale). En outre, la LMR peut être réduite afin d'être conforme aux conditions d'utilisation des additifs pour l'alimentation animale et dans la mesure où des méthodes d'analyse pratiques sont disponibles.

Le cas échéant, des LMR individuelles (exprimées en mg de résidu marqueur par kg de tissu comestible naturel ou de produit) doivent être fixées pour les différents tissus ou produits des espèces animales cibles. Les LMR individuelles des différents tissus ou produits reflèteront la cinétique d'épuisement et la variabilité des niveaux de résidus dans ces tissus/produits chez les espèces animales où l'additif est destiné à être utilisé. La variabilité doit normalement être exprimée en utilisant la limite de confiance de 95 % de la moyenne. S'il est impossible de calculer la limite de confiance en raison du nombre peu élevé d'échantillons, la variabilité sera exprimée en prenant, à la place, la valeur individuelle la plus élevée.

Des études concernant les limites maximales de résidus de coccidiostatiques et d'histomonostatiques doivent être réalisées conformément aux règles adéquates en vigueur pour les médicaments vétérinaires [Volume 8 *The rules governing medicinal products in European Union — Notice to applicants and guidelines. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin*] [«Règles régissant les produits vétérinaires dans l'Union européenne — Note aux demandeurs et directives. Médicaments vétérinaires. Établissement des limites maximales de résidus (LMR) pour les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale», octobre 2005].

Les études visant à fixer des limites maximales de résidus pour des catégories d'additifs autres que les coccidiostatiques et les histomonostatiques devront, le cas échéant, être produites conformément à la présente annexe.

Afin de déterminer l'exposition des consommateurs aux résidus totaux (calculée au point 3.2.3.3), les LMR proposées pour les différents tissus ou produits doivent tenir compte du rapport résidu marqueur/ résidu total (tableau 2).

Tableau 2

Définitions utilisées pour le calcul d'une LMR

$i-j$	Tissus/produits individuels (foie, rein, muscle, peau + graisse, lait, œufs, miel) à différents moments
LMR_{i-j}	Limite maximale de résidus dans les tissus/produits (mg de substance marqueur kg^{-1})
Qt_{i-j}	Consommation humaine journalière de tissus/produits individuels (kg) établie dans le tableau 1 ou résultats affinés
CRT_{i-j}	Concentration du résidu total dans les tissus/produits individuels (mg kg^{-1})
CRM_{i-j}	Concentration du résidu marqueur dans les tissus/produits individuels (mg kg^{-1})
$RRMT_{i-j}$	Rapport CRM_{i-j}/CRT_{i-j} pour les tissus/produits individuels
$AART_{i-j}$	Apport alimentaire pour les tissus/produits individuels calculé à partir des résidus totaux (mg) $AART_{i-j} = Qt_{i-j} \times CRT_{i-j}$
$AART_{LMR_{i-j}}$	Apport alimentaire calculé à partir des LMR (mg) des tissus/produits individuels $AART_{LMR_{i-j}} = Qt_{i-j} \times LMR_{i-j} \times RRMT_{i-j}^{-1}$

▼B

Les valeurs mesurées pour la CRT et la CRM doivent être insérées à l'endroit prévu à cet effet dans le modèle présenté dans le tableau 3; les autres valeurs doivent être calculées. Lorsqu'un ensemble de données complet n'est pas disponible parce que les valeurs sont inférieures à la limite de détection (LD), le RRMT peut être extrapolé.

La LMR ne peut être déterminée que si la somme des AART individuels est inférieure à la DJA. Si elle dépasse la DJA, une alternative consiste à utiliser les données obtenues avec un délai d'attente plus long ou des dosages plus faibles. Une première proposition de LMR peut être obtenue en utilisant la valeur de la CRM comme guide et en tenant compte de la LQ de la méthode d'analyse. La somme des AART_{LMR} obtenue à partir des LMR proposées doit être inférieure à la DJA et proche de la somme des AART individuels. Si elle dépasse la DJA, il y a lieu de proposer une LMR inférieure et de procéder à une nouvelle comparaison.

Pour certains additifs, il est possible que des résidus soient présents dans le lait, les œufs ou la viande à des niveaux inférieurs à la LMR mais qu'ils interfèrent néanmoins avec la qualité des denrées alimentaires dans certaines procédures de transformation de ces denrées. Pour ces additifs, il peut s'avérer utile d'envisager, outre les LMR, un «résidu maximal compatible avec la transformation (des denrées alimentaires)».

Tableau 3

Modèle pour le calcul d'une proposition de LMR

	Foie	Rein	Muscle	Peau + graisse	Lait	Œufs	Miel	Total
CRT ⁽¹⁾ (mg kg ⁻¹)								—
CRM ⁽²⁾ (mg kg ⁻¹)								—
RRMT ⁽²⁾								—
AART ⁽³⁾ (mg)								
LMR proposée (mg kg ⁻¹)								—
AART _{LMR} (mg)								

⁽¹⁾ Compte tenu du délai d'attente proposé.

⁽²⁾ Idéalement, établi en même temps que la CRT.

⁽³⁾ Calculé à partir des valeurs de la CRT.

3.2.3.5. Proposition de délai d'attente

Le délai d'attente est la période, consécutive à l'arrêt de l'administration de l'additif, qui est nécessaire pour que les niveaux de résidus descendent sous les LMR.

3.3. **Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/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. Les ouvriers agricoles peuvent, par exemple, être exposés lors de la manipulation ou du mélange de l'additif. Des informations complémentaires concernant le mode de manipulation des substances doivent être fournies.

▼B

Une évaluation du risque pour les travailleurs devra être jointe. Lorsque cela est possible, l'expérience acquise dans l'unité de production constitue souvent une source d'informations importante dans l'évaluation des risques pour les travailleurs découlant de l'exposition à l'additif proprement dit par voie atmosphérique et topique. Les substances présentant un risque 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, ainsi que les additifs pour l'alimentation animale qui ont un potentiel allergénique.

3.3.1. *Évaluation du risque toxicologique pour la sécurité des utilisateurs/des travailleurs*

Les risques pour les travailleurs doivent être évalués lors d'une série d'études utilisant l'additif sous la forme pour laquelle la demande a été introduite. Des études de toxicité aiguë par inhalation doivent être effectuées, à moins que le produit ne soit pas susceptible de former des poussières ou un brouillard respirables. Des études sur le pouvoir irritant pour la peau doivent être effectuées, et, si elles donnent des résultats négatifs, il convient d'évaluer le pouvoir irritant pour les muqueuses (par exemple les yeux). Le potentiel allergénique/de sensibilisation cutanée doit également être évalué. Les données de toxicité produites pour répondre aux exigences en matière de sécurité des consommateurs (voir point 3.2.2) doivent être utilisées pour évaluer la toxicité systémique potentielle de l'additif. Tous ces paramètres doivent être évalués, si nécessaire, au moyen de mesures directes et d'études spécifiques.

3.3.1.1. Effets sur le système respiratoire

Il y a lieu de démontrer que les niveaux de poussières ou de brouillard de l'additif dans l'atmosphère ne constitueront pas un risque pour la santé des utilisateurs/des travailleurs. Les éléments à fournir doivent inclure, 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 de travail et/ou sur le pouvoir irritant, et
- des essais de sensibilisation du système respiratoire.

Des études de toxicité aiguë par inhalation doivent être effectuées si des particules ou des gouttelettes d'un diamètre inférieur à 50 µm représentent plus de 1 % de la base pondérale du produit.

Les protocoles des études de toxicité aiguë par inhalation doivent être conformes à la ligne directrice 403 de l'OCDE. Si des études de toxicité subchronique sont jugées nécessaires, elles devront suivre la ligne directrice 412 (toxicité à doses répétées par inhalation: étude de 28 ou 14 jours) ou 413 (toxicité subchronique par inhalation: étude de 90 jours) de l'OCDE.

3.3.1.2. 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 de la peau et des yeux et sur le potentiel de sensibilisation à l'aide de l'additif approprié. Le potentiel allergique — de sensibilisation cutanée — doit également être évalué. Les protocoles de ces études doivent être conformes aux lignes directrices 404 (effet irritant/corrosif sur la peau), 405 (effet irritant/corrosif sur les yeux), 406 (sensibilisation de la peau) et 429 (sensibilisation cutanée: essai des ganglions lymphatiques locaux) de l'OCDE.

▼B

Si des propriétés corrosives sont connues, grâce à des études publiées ou à des essais *in vitro* spécifiques, il ne sera pas nécessaire de procéder à des essais *in vivo*.

La toxicité cutanée doit être étudiée si l'additif est toxique par inhalation. Les études doivent être conformes à la ligne directrice 402 (toxicité cutanée aiguë) de l'OCDE.

3.3.1.3. Toxicité systémique

Les données de toxicité produites pour répondre aux exigences en matière de sécurité des consommateurs et à d'autres exigences (y compris les essais de toxicité à doses multiples, de mutagénicité, de cancérogénicité et les essais relatifs à la fonction reproductrice et au devenir métabolique) doivent être utilisées pour évaluer la toxicité systémique.

3.3.1.4. Évaluation de l'exposition

Des informations doivent être fournies quant à la manière dont l'additif est susceptible d'entraîner une exposition pour toutes les voies possibles (inhalation, voie cutanée et ingestion). Ces informations doivent inclure, si elle existe, une évaluation quantitative, comme 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 d'évaluer correctement l'exposition.

3.3.2. Mesures de contrôle de l'exposition

À l'aide des informations obtenues grâce à l'évaluation toxicologique et à l'évaluation de l'exposition, il convient de tirer des conclusions quant aux risques pour la santé des utilisateurs/des travailleurs (inhalation, pouvoir irritant, sensibilisation et toxicité systémique). Des mesures de précaution peuvent être proposées afin de réduire ou d'éliminer l'exposition. Toutefois, l'utilisation d'équipements de protection individuelle ne doit être considérée que comme une mesure de dernier recours destinée à protéger contre tout risque résiduel une fois les mesures de contrôle mises en œuvre. Il est préférable, par exemple, d'envisager la reformulation du produit.

3.4. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement

L'étude de l'impact des additifs sur l'environnement est importante étant donné que l'administration de ces additifs s'étend habituellement sur de longues périodes, qu'elle concerne souvent de grands groupes d'animaux et que la ou les substances actives peuvent être excrétées dans des proportions considérables, sous la forme du composé parent ou de ses métabolites.

Pour déterminer l'impact des additifs sur l'environnement, il convient d'adopter une démarche progressive. Tous les additifs doivent passer par une première phase d'évaluation (phase I) afin d'identifier les additifs qui ne nécessitent pas d'essais complémentaires. Pour les autres additifs, une deuxième phase d'évaluation (phase II) est requise en vue d'obtenir des informations complémentaires sur la base desquelles d'autres études pourront être jugées nécessaires. Ces études doivent être menées conformément à la directive 67/548/CEE.

3.4.1. Phase I de l'évaluation

La phase I de l'évaluation a pour objectif de déterminer si un additif ou ses métabolites sont ou non susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'environnement et si une deuxième phase d'évaluation est nécessaire (voir arbre de décision).

▼B

La dispense de la phase II de l'évaluation peut être établie sur la base d'un des deux critères suivants, sauf s'il existe un motif d'inquiétude ayant un fondement scientifique:

a) la nature chimique et l'impact biologique de l'additif ainsi que ses conditions d'utilisation indiquent que l'incidence sera négligeable, c'est-à-dire lorsque l'additif est:

— une substance physiologique ou naturelle qui n'entraînera pas d'augmentation substantielle de la concentration dans l'environnement, ou

— destiné à des animaux non producteurs de denrées alimentaires;

b) la concentration prévue dans l'environnement (CPE) la plus défavorable est trop basse pour être préoccupante. La CPE doit être évaluée pour chaque milieu concerné (voir ci-après), en partant du principe que 100 % de la dose ingérée est excrétée sous la forme du composé parent.

Si le demandeur n'est pas en mesure de démontrer que l'additif relève d'une des catégories susmentionnées, il devra procéder à une deuxième phase d'évaluation.

3.4.1.1. Additifs destinés aux animaux terrestres

Lorsque les excréments du bétail sont épandus sur le sol, l'utilisation d'additifs pour l'alimentation animale peut entraîner la contamination du sol, des eaux souterraines et des eaux de surface (via drainage et ruissellement).

La CPE la plus défavorable pour le sol (CPE_{sol}) s'obtient en prenant en considération tous les composés excrétés répandus sur le sol. Si la CPE_{sol} (par défaut: à une profondeur de 5 cm) est inférieure à 10 µg/kg, aucune évaluation complémentaire n'est requise.

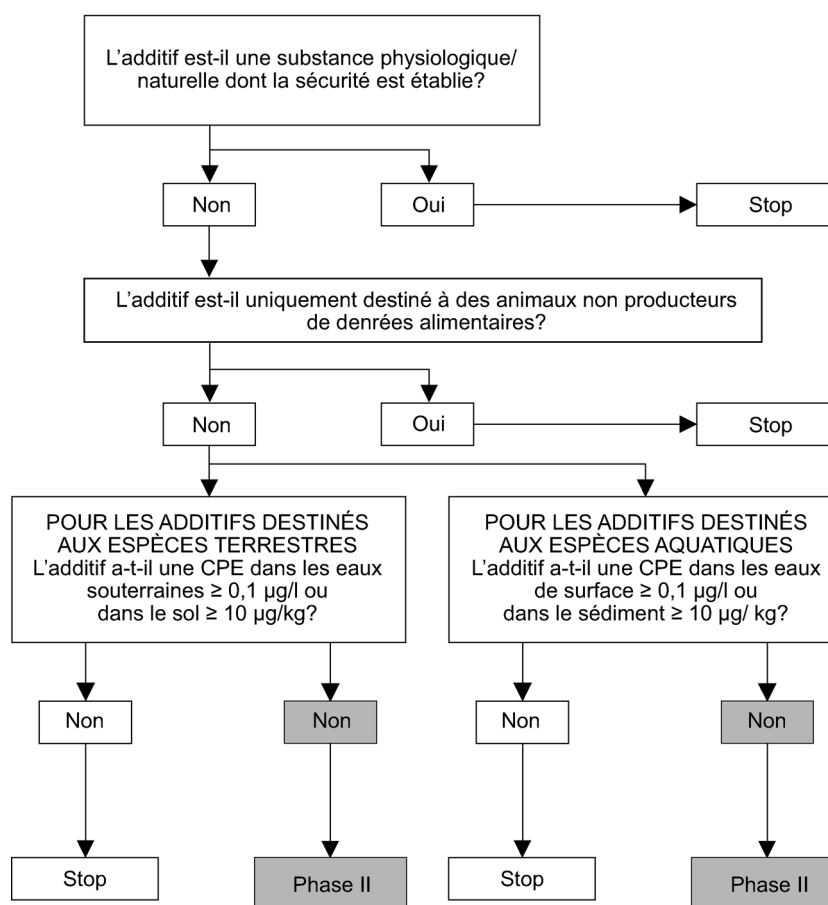
Si la CPE pour la contamination des eaux souterraines (CPE_{es}) est inférieure à 0,1 µg/l, la phase II de l'évaluation de l'impact environnemental de l'additif sur les eaux souterraines n'est pas nécessaire.

3.4.1.2. Additifs destinés aux animaux aquatiques

Les additifs pour l'alimentation animale utilisés dans l'aquaculture peuvent entraîner la contamination du sédiment et de l'eau. Le milieu concerné par l'évaluation du risque environnemental pour le poisson élevé en cages est supposé être le sédiment. Pour le poisson élevé dans des systèmes à terre, l'effluent s'écoulant dans les eaux de surface est considéré comme la principale source de risque environnemental.

La CPE la plus défavorable pour le sédiment ($CPE_{sédiment}$) s'obtient en prenant en considération tous les composés excrétés déposés dans le sédiment. Si la $CPE_{sédiment}$ (par défaut: à une profondeur de 20 cm) est inférieure à 10 µg/kg de poids humide, aucune évaluation complémentaire n'est requise.

Si la CPE pour les eaux de surface (CPE_{eds}) est inférieure à 0,1 µg/l, aucune évaluation complémentaire n'est requise.

▼ B*Phase I — Arbre de décision*3.4.2. *Phase II de l'évaluation*

L'objectif de la phase II est d'évaluer la capacité des additifs à affecter les espèces non cibles dans l'environnement, y compris les espèces aquatiques et terrestres, ou à atteindre les eaux souterraines à des niveaux inacceptables. Il n'est pas pratique d'évaluer les effets des additifs sur toutes les espèces présentes dans l'environnement et susceptibles d'être exposées à l'additif à la suite de son administration aux espèces cibles. Les niveaux taxinomiques testés serviront de substituts ou d'indicateurs pour toutes les espèces présentes dans l'environnement.

La phase II de l'évaluation se fonde sur une approche fondée sur un quotient de risque, où les valeurs calculées de la CPE et de la concentration sans effet prévue (CSEP) de chaque milieu doivent être comparées. La CSEP est déterminée sur la base de paramètres établis de manière expérimentale divisés par un facteur d'évaluation approprié. La valeur de la CSEP doit être calculée pour chaque milieu.

La phase II de l'évaluation commence par un affinement de la CPE, lorsque cela est possible, et suit une approche en deux étapes de l'évaluation du risque pour l'environnement.

La première étape, la phase II A, a recours à un nombre limité d'études du devenir et des effets afin d'obtenir une évaluation conservatrice du risque lié à l'exposition et des effets dans le milieu de l'environnement concerné. Si le rapport CPE/CSEP est inférieur à un (1), aucune évaluation complémentaire n'est requise, sauf si une bioaccumulation est prévisible.

▼B

Si le rapport CPE/CSEP prédit un risque inacceptable (rapport > 1), le demandeur passera à la phase II B afin d'affiner l'évaluation du risque pour l'environnement.

3.4.2.1. Phase II A

Outre les milieux considérés à la phase I, la CPE pour les eaux de surface doit être calculée en tenant compte du ruissellement et du drainage.

Sur la base des données qui n'ont pas été prises en considération lors de la phase I, une CPE plus précise peut être calculée pour chaque milieu de l'environnement concerné. Lors de cette opération, les éléments suivants doivent être pris en compte:

- a) la concentration de la (des) substance(s) active(s)/des métabolites concernés dans le fumier/les excréments de poisson à la suite de l'administration de l'additif aux animaux à la dose proposée. Ce calcul doit prendre en considération les taux de dosage et la quantité d'excréta produite;
- b) la dégradation potentielle de la (des) substance(s) active(s)/métabolites concernés excrétés au cours du traitement normal du fumier et de son stockage avant l'épandage;
- c) l'adsorption/désorption de la (des) substance(s) active(s)/des métabolites concernés au sol ou dans le sédiment pour l'aquaculture, déterminée, de préférence, par des études du sol/du sédiment (OCDE 106);
- d) la dégradation dans le sol et l'eau/le sédiment (OCDE 307 et 308, respectivement); et
- e) d'autres facteurs tels que l'hydrolyse, la photolyse, l'évaporation et la dilution par le labourage.

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

Si une persistance élevée dans le sol/le sédiment est anticipée (temps de dégradation de 90 % de la concentration originale du composé: $TD_{90} > 1$ an), le potentiel d'accumulation doit être examiné.

Les concentrations d'additifs (ou de métabolites) qui entraînent de sérieux effets indésirables à différents niveaux trophiques dans les milieux de l'environnement concernés doivent être déterminées. Ces essais sont essentiellement des essais aigus et doivent se conformer aux lignes directrices de l'OCDE ou à des lignes directrices éprouvées similaires. Pour le milieu terrestre, les études comprendront: la toxicité pour le lombric, trois végétaux terrestres et les micro-organismes présents dans le sol (par exemple les effets sur la fixation de l'azote). Pour l'eau douce, les études comprendront: la toxicité pour le poisson, *Daphnia magna*, les algues et un organisme présents dans le sédiment. Dans le cas des cages en mer, trois espèces de taxons différents d'organismes présents dans le sédiment doivent être étudiées.

La valeur de la CSEP doit être calculée pour chaque milieu concerné. La CSEP est normalement obtenue en prenant la valeur la plus basse observée lors des essais de toxicité précités et en la divisant par un facteur de sécurité de 100 au moins, en fonction du critère d'évaluation et du nombre d'espèces utilisées pour l'essai.

▼B

Le potentiel de bioaccumulation peut être estimé à partir de la valeur du coefficient de partage n-octanol/eau, $\text{Log } K_{ow}$. Des valeurs ≥ 3 indiquent que la substance peut être bioaccumulée. Afin d'évaluer le risque d'empoisonnement secondaire, il convient d'envisager la possibilité de réaliser une étude du facteur de bioconcentration (FBC) au cours de la phase II B.

3.4.2.2. Phase II B (études écotoxicologiques plus détaillées)

Pour les additifs pour lesquels un risque pour l'environnement ne peut être exclu au terme de la phase II A de l'évaluation, il est nécessaire d'obtenir davantage d'informations quant aux effets sur les espèces biologiques dans le(s) compartiment(s) de l'environnement pour lesquels les études de la phase II A indiquent d'éventuels risques. Dans ce cas, des essais supplémentaires sont requis pour déterminer les effets chroniques et plus spécifiques sur les espèces microbiennes, végétales et animales pertinentes. Ces informations complémentaires permettront d'appliquer un facteur de sécurité inférieur.

Des essais d'écotoxicité supplémentaires appropriés sont décrits dans plusieurs publications, notamment dans les lignes directrices de l'OCDE. 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'affinement de l'évaluation de l'effet sur le sol (CSEP_{sol}) pourrait être fondé sur des études des effets chroniques sur le lombric, des études complémentaires sur la microflore du sol et une série d'espèces végétales pertinentes ainsi que des études sur les invertébrés des herbages (notamment les insectes) et les oiseaux sauvages.

L'affinement de l'évaluation de l'effet sur l'eau/le sédiment pourrait être fondé sur des essais de toxicité chronique pratiqués sur les organismes aquatiques/benthiques les plus sensibles identifiés au cours de la phase II A de l'évaluation.

Les études de bioaccumulation, si elles s'avèrent nécessaires, doivent être réalisées conformément à la ligne directrice 305 de l'OCDE.

4. CHAPITRE IV: ÉTUDES CONCERNANT L'EFFICACITÉ DE L'ADDITIF

Les études doivent démontrer l'efficacité pour chaque utilisation proposée et satisfaire à au moins une des caractéristiques définies à l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1831/2003, selon les catégories et groupes fonctionnels d'additifs pour l'alimentation animale prévus par l'article 6 et l'annexe I dudit règlement. En outre, ces études doivent permettre d'évaluer l'efficacité de l'additif conformément aux pratiques agricoles en usage dans l'UE.

Le plan d'expérience utilisé doit être justifié en fonction de l'utilisation de l'additif, de l'espèce animale et de la catégorie. Si des animaux sont utilisés, les essais doivent être réalisés de manière que leurs conditions de santé et d'élevage n'influencent pas négativement l'interprétation des résultats. Les effets positifs et négatifs, tant technologiques que biologiques, doivent être décrits pour chaque expérience. L'absence d'effets altérant les caractéristiques distinctives des produits animaux doit également être démontrée. Les essais doivent idéalement respecter les critères établis par un programme d'assurance qualité reconnu et ayant fait l'objet d'un audit externe. En l'absence d'un tel programme, il doit être démontré que le travail a été réalisé par du personnel qualifié dans des installations et à l'aide d'équipement appropriés et sous la responsabilité d'un directeur d'étude désigné.

▼B

Le protocole d'essai doit être élaboré avec soin par le directeur d'étude eu égard aux données descriptives générales, par exemple les méthodes, les appareils et les matières utilisés, les données relatives à l'espèce, à la race ou à la souche des animaux, leur nombre et leurs conditions d'hébergement et d'alimentation. Les conditions expérimentales de toutes les études faisant intervenir des animaux doivent être décrites conformément au point 3.1.1.3. Les rapports définitifs, données brutes, plans d'études et substances d'essai dûment caractérisées et identifiées doivent être archivés en vue d'une utilisation ultérieure.

Les études doivent être conçues en vue de démontrer l'efficacité de la dose minimale recommandée d'additif en ciblant des paramètres sensibles qui doivent être comparés à un groupe témoin négatif et, éventuellement, positif. Ces études doivent également s'intéresser à la dose maximale recommandée, lorsqu'elle est proposée. Aucun plan d'expérience particulier n'est recommandé, une certaine marge d'appréciation étant ainsi laissée sur le plan scientifique pour l'élaboration et la conduite des études.

Il y a également lieu de s'intéresser aux interactions biologiques ou chimiques connues ou potentielles entre l'additif, d'autres additifs et/ou médicaments vétérinaires et/ou composants du régime alimentaire, si l'efficacité de l'additif concerné peut être affectée par celles-ci (par exemple compatibilité de l'additif microbien avec les coccidiostatiques et les histomonostatiques ou acides organiques).

4.1. Études *in vitro*

L'efficacité de tous les additifs technologiques et de certains additifs sensoriels altérant les caractéristiques des aliments pour animaux doit être démontrée à l'aide d'une étude en laboratoire. L'étude doit être conçue de manière à couvrir une gamme représentative de matières auxquelles l'additif sera incorporé. Les résultats doivent de préférence être évalués au moyen d'essais sans paramètres et démontrer les changements prévus avec une probabilité $P \leq 0,05$.

Des études *in vitro*, en particulier celles qui stimulent des aspects du tractus gastro-intestinal, peuvent être utilisées pour d'autres types d'additifs en vue de confirmer leur efficacité. Ces études doivent permettre de procéder à une évaluation statistique.

4.2. Études d'efficacité à court terme sur des animaux

Des études de biodisponibilité peuvent être utilisées pour démontrer la mesure dans laquelle une nouvelle forme ou source de nutriment ou de colorant peut remplacer un additif équivalent déjà approuvé ou utilisé depuis longtemps.

Des études de digestion/d'équilibre peuvent être utilisées en complément d'études de performance sur des animaux afin de démontrer le mode d'action. Dans certains cas, en particulier en ce qui concerne les effets positifs pour l'environnement, l'efficacité peut être mieux démontrée par des études d'équilibre, qui peuvent être préférées aux études d'efficacité à long terme. Ces expériences doivent utiliser un nombre et des espèces/catégories d'animaux adaptés aux conditions d'utilisation proposées.

D'autres études d'efficacité à court terme sur des animaux peuvent être proposées selon les besoins, et peuvent remplacer des études d'efficacité à long terme sur des animaux, pour autant que cela se justifie totalement.

▼B**4.3. Études d'efficacité à long terme sur des animaux**

Les études doivent être réalisées à au moins deux endroits différents.

Le plan d'expérience utilisé doit prendre en considération la puissance statistique adéquate et les risques des types 1 et 2. Le protocole doit être suffisamment sensible pour détecter tout effet de l'additif à la dose minimale recommandée (risque de type 1 α , $P \leq 0,05$ en général et $P \leq 0,1$ pour les ruminants, les espèces mineures, les animaux de compagnie et les animaux non producteurs de denrées alimentaires) et d'une puissance statistique suffisante pour garantir que le protocole expérimental répond aux objectifs de l'étude. Le risque de type 2 β doit être inférieur ou égal à 20 % en général, et à 25 % pour les expériences sur les ruminants, les espèces mineures, les animaux de compagnie et les animaux non producteurs de denrées alimentaires, d'où une puissance $(1-\beta)$ supérieure ou égale à 80 % (75 % pour les ruminants, les espèces mineures, les animaux de compagnie et non producteurs de denrées alimentaires).

Il s'avère que, en raison de la nature de certains additifs, il peut être difficile de définir des conditions expérimentales permettant d'obtenir des résultats optimaux. Par conséquent, il y a lieu d'envisager la possibilité de recourir à une méta-analyse lorsque le nombre d'essais disponibles est supérieur à trois. C'est la raison pour laquelle des protocoles similaires doivent être utilisés pour tous les essais, de manière que l'homogénéité des données puisse ensuite être vérifiée et que ces données puissent être mises en commun (si les tests l'indiquent) en vue d'une évaluation statistique à un niveau $P \leq 0,05$.

4.4. Durée des études d'efficacité à long terme sur des animaux cibles

En général, la durée des essais d'efficacité doit correspondre à la période d'application souhaitée.

Les essais d'efficacité doivent être réalisés selon les pratiques agricoles en usage dans l'Union européenne et être d'une durée minimale conforme à celles mentionnées à l'annexe IV.

Si un additif est appliqué pendant une période spécifique plus courte que celle donnée dans la définition de la catégorie animale, il doit être administré conformément aux conditions d'utilisation proposées. La période d'observation ne doit toutefois pas être inférieure à 28 jours et doit faire intervenir les paramètres pertinents (par exemple, pour les truies reproductrices, le nombre de porcelets nés vivants lorsqu'il s'agit de la période de gestation, ou le nombre et le poids des porcelets sevrés lorsqu'il s'agit de la période de lactation).

Pour les autres espèces ou catégories animales pour lesquelles aucune durée minimale d'étude n'a été établie à l'annexe IV, une période d'administration doit être prise en compte, en fonction des conditions d'utilisation proposées.

4.5. Exigences en matière d'efficacité pour les catégories et groupes fonctionnels d'additifs

Des études *in vivo* sont requises pour tous les additifs censés avoir un effet sur les animaux.

L'efficacité des additifs zootechniques et des coccidiostatiques et histomostatiques doit être démontrée par au moins trois études d'efficacité à long terme. Toutefois, pour certains additifs zootechniques et les autres catégories d'additifs qui ont un effet sur les animaux, des études d'efficacité à court terme peuvent être acceptées si l'efficacité peut être démontrée sans équivoque.

Pour les autres catégories d'additifs qui n'ont pas d'effet direct sur les animaux, il convient de procéder à au moins une étude d'efficacité *in vitro*.

▼B**4.6. Études relatives à la qualité des produits animaux lorsqu'il ne s'agit pas de l'effet recherché**

Afin de démontrer que l'additif n'a pas d'effet négatif ou d'autres effets non désirés sur les caractéristiques organoleptiques et nutritionnelles (hygiéniques et technologiques, le cas échéant) des denrées alimentaires provenant d'animaux nourris avec l'additif (lorsque ce n'est pas l'effet désiré), des échantillons adéquats doivent être prélevés au cours d'un des essais d'efficacité. Deux groupes doivent être observés: un groupe non supplémenté et un groupe supplémenté avec la dose maximale proposée pour l'additif. Les données doivent permettre de procéder à une évaluation statistique. L'omission de ces études doit être dûment justifiée.

5. CHAPITRE V: PLAN DE SURVEILLANCE CONSÉCUTIVE À LA MISE SUR LE MARCHÉ

Conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003, un plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché doit être proposé pour certaines catégories d'additifs afin de détecter et d'identifier tout effet direct ou indirect, immédiat, différé ou imprévu résultant de l'utilisation de l'additif sur la santé humaine ou animale ou sur l'environnement, en fonction des caractéristiques des produits concernés.

Le plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché doit être détaillé cas par cas et identifier qui (par exemple le demandeur, les utilisateurs) effectuera les diverses tâches requises par le plan de surveillance, qui sera chargé de veiller à ce que le plan de surveillance soit bien mis en place et en œuvre, et de veiller à ce qu'il existe une voie par laquelle les autorités de contrôle compétentes seront averties de toute nouvelle information relative à la sécurité d'utilisation de l'additif. La Commission et l'Autorité seront informées de tout effet indésirable observé, sans préjudice des dispositions en matière de contrôle définies à l'article 12 du règlement (CE) n° 1831/2003.

Dans les cas où la substance active est aussi un antibiotique reconnu et où il a été démontré que son utilisation sélectionnait des souches bactériennes résistantes à son niveau d'utilisation dans l'alimentation animale, des études en milieu réel en vue de surveiller la résistance bactérienne à l'additif doivent être entreprises dans le cadre de la surveillance consécutive à la mise sur le marché.

Pour les coccidiostatiques et les histomonostatiques, une surveillance en milieu réel de la résistance d'*Eimeria* spp. et d'*Histomonas meleagridis*, respectivement, doit être entreprise, de préférence au cours de la dernière partie de la période d'autorisation.



ANNEXE III

CRITÈRES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AU DOSSIER VISÉ À L'ARTICLE 3 POUR CERTAINES CATÉGORIES D'ADDITIFS OU CERTAINES SITUATIONS PARTICULIÈRES, CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 7, PARAGRAPHE 5, DU RÈGLEMENT (CE) N° 1831/2003

Le règlement (CE) n° 1831/2003 prévoit, si nécessaire, une aide supplémentaire à la préparation des dossiers pour chaque catégorie d'additifs ou à d'autres fins particulières, conformément à l'article 7, paragraphe 5, du règlement (CE) n° 1831/2003.

Liste des critères spécifiques applicables à l'établissement des dossiers pour:

- 1) les additifs technologiques;
- 2) les additifs sensoriels;
- 3) les additifs nutritionnels;
- 4) les additifs zootechniques;
- 5) les coccidiostatiques et les histomonostatiques;
- 6) l'extrapolation de données relatives aux espèces mineures à partir de données relatives aux espèces majeures;
- 7) les animaux de compagnie et les animaux non producteurs de denrées alimentaires;
- 8) les additifs dont l'utilisation dans les denrées alimentaires est déjà autorisée;
- 9) la modification d'autorisations;
- 10) le renouvellement d'autorisations;
- 11) la réévaluation de certains additifs déjà autorisés en vertu de la directive 70/524/CEE.

Les demandes peuvent être introduites suivant plusieurs critères spécifiques parmi ceux qui sont énumérés ci-dessus.

Conditions générales

L'absence dans le dossier de toute donnée prévue dans ces chapitres devra être motivée.

1. ADDITIFS TECHNOLOGIQUES

1.1. Chapitre I: résumé du dossier

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

1.2. Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

— pour les additifs dont l'autorisation ne doit pas être délivrée à un titulaire spécifique, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent,

— pour les autres additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique.

▼B**1.3. Chapitre III: études concernant la sécurité de l'additif**

Les sous-chapitres 3.1, 3.2 et 3.4 de l'annexe II ne s'appliquent pas aux additifs pour l'ensilage s'il peut être démontré que:

- aucune quantité détectable de la (des) substance(s) active(s) ou des métabolites correspondants ou de la (des) matière(s) active(s) ne subsiste dans l'aliment pour animaux final, ou
- la (les) matière(s) active(s)/la (les) substance(s) active(s) constitue(nt) des éléments normaux de l'ensilage et l'utilisation de l'additif n'entraîne pas d'augmentation substantielle de leur concentration par rapport à l'ensilage préparé sans l'additif (en d'autres termes, lorsqu'il n'y a pas de changement d'exposition substantiel).

Dans les autres cas, tout le chapitre 3 de l'annexe II s'applique.

1.3.1. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles

Pour les substances xénobiotiques⁽¹⁾, tout le sous-chapitre 3.1 de l'annexe II s'applique.

1.3.1.1. Études de tolérance pour les espèces cibles

Pour les additifs pour l'ensilage:

- le produit doit être ajouté à un régime alimentaire de base et les résultats doivent être comparés à un témoin négatif suivant le même régime alimentaire. Le régime alimentaire de base peut contenir une source d'ensilage unique préparée sans additif,
- la dose sélectionnée pour les études de tolérance doit être un multiple de la concentration présente dans la matière ensilée au moment où, au cours de l'utilisation normale, elle peut être établie de façon certaine. Les produits contenant des micro-organismes viables et leur capacité de survie et de multiplication au cours de l'ensilage doivent recevoir une attention particulière.

Les études de tolérance peuvent habituellement se limiter à une espèce de ruminants, en général les vaches laitières. Des études faisant intervenir d'autres espèces ne sont requises que si, au vu de la nature de la matière ensilée, elles s'avèrent plus adaptées à une utilisation avec des non-ruminants.

Autres substances:

pour les autres substances nécessitant une autorisation en tant qu'additifs technologiques non encore autorisés dans l'alimentation animale, l'absence d'effets nocifs pour les animaux à la dose maximale proposée doit être démontrée. Cette démonstration peut se limiter à une expérience chez une des espèces cibles les plus sensibles ou chez une espèce d'animaux de laboratoire.

1.3.1.2. Études microbiennes

Tout le sous-chapitre 3.1.2 de l'annexe II s'applique.

1.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs**1.3.2.1. Études du métabolisme et des résidus**

Les études du métabolisme et des résidus ne sont pas nécessaires si:

- 1) la substance ou ses métabolites ne sont pas présents dans les aliments au moment où ils sont donnés aux animaux, ou

⁽¹⁾ Un xénobiotique est une substance chimique qui n'est pas un composant naturel de l'organisme qui y est exposé. Ce terme peut également couvrir les substances qui sont présentes à des concentrations beaucoup plus élevées qu'à l'habitude.

▼B

- 2) la substance est excrétée telle quelle ou s'il peut être démontré que ses métabolites ne sont, pour l'essentiel, pas absorbés, ou
- 3) la substance est absorbée sous la forme de composés physiologiques, ou
- 4) le(s) composant(s) actif(s) de l'additif n'est (ne sont) composé(s) que de micro-organismes ou d'enzymes.

Les études du métabolisme ne sont pas non plus nécessaires si la substance est naturellement présente en quantité significative dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux ou si la substance est un composant normal des fluides ou tissus corporels. Dans ces cas, des études de résidus sont néanmoins exigées, mais elles peuvent se limiter à une comparaison des doses présentes dans les tissus/produits dans un groupe non traité et dans le groupe supplémenté avec la dose maximale recommandée.

1.3.2.2. Études toxicologiques

Les études toxicologiques ne sont pas nécessaires si:

- 1) la substance ou ses métabolites ne sont pas présents dans les aliments au moment où ils sont donnés aux animaux, ou
- 2) la substance est absorbée sous la forme de composé(s) physiologique(s), ou
- 3) le produit est composé de micro-organismes fréquemment rencontrés dans les matières ensilées ou déjà utilisés dans les denrées alimentaires, ou
- 4) le produit est composé d'enzymes d'un degré de pureté élevé, provenant de micro-organismes dont la sécurité d'utilisation est bien documentée.

Pour les autres micro-organismes et enzymes, des études de génotoxicité (y compris mutagénicité) et une étude de toxicité orale subchronique sont requises. Les études de génotoxicité ne doivent pas être réalisées en présence de cellules vivantes.

Pour les substances xénobiotiques, qui ne font pas l'objet d'une exemption ci-dessus, tout le sous-chapitre 3.2.2 de l'annexe II s'applique.

Pour les autres substances, il y a lieu d'adopter une approche cas par cas, en tenant compte du niveau et des modes d'exposition.

1.3.2.3. Évaluation de la sécurité des consommateurs

Tout le sous-chapitre 3.2.3 de l'annexe II s'applique aux additifs requis pour les animaux producteurs de denrées alimentaires.

1.3.3. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs*

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique. Les additifs contenant des enzymes et des micro-organismes sont considérés comme des sensibilisateurs respiratoires, sauf preuve convaincante du contraire.

1.3.4. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement*

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique. Pour les additifs pour l'ensilage, les effets de l'additif sur la production d'effluent de silos-fosses ou de silos-tours au cours de l'ensilage doivent être étudiés.

▼B**1.4. Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif**

Les additifs technologiques sont destinés à améliorer ou à stabiliser les caractéristiques des aliments pour animaux, mais n'ont généralement aucun effet biologique sur la production animale. L'efficacité de l'additif doit être démontrée au moyen de critères adéquats, reflétés dans des méthodes acceptables reconnues, dans les conditions d'utilisation concrètes prévues, par rapport à des aliments pour animaux témoins appropriés.

L'efficacité doit être évaluée au moyen d'études *in vitro*, à l'exception des substances destinées au contrôle de la contamination par des radio-nucléides. Les paramètres adéquats sont indiqués dans le tableau suivant pour les différents groupes fonctionnels.

Paramètres pour différents additifs technologiques

Groupe fonctionnel	Paramètres de démonstration de l'efficacité
a) Conservateurs	Inhibition de la croissance microbienne, en particulier celle des organismes biotiques et de contamination. La période pour laquelle un effet conservateur est déclaré doit être démontrée.
b) Antioxydants	Protection contre l'effet oxydant néfaste de nutriments/composants clés au cours du traitement et/ou du stockage des aliments pour animaux. La période pour laquelle un effet protecteur est déclaré doit être démontrée.
c) Émulsifiants	Formation/maintien d'émulsions stables d'ingrédients d'aliments pour animaux habituellement immiscibles ou peu miscibles.
d) Stabilisants	Conservation de l'état physico-chimique des aliments pour animaux.
e) Épaississants	Viscosité des matières premières des aliments pour animaux ou des aliments pour animaux eux-mêmes.
f) Gélifiants	Formation d'un gel entraînant une modification de la texture de l'aliment pour animaux.
g) Liants	Durabilité des granules ou performances en matière de formation de granules.
h) Substances pour le contrôle de la contamination par des radio-nucléides	Preuve d'une contamination réduite des denrées alimentaires d'origine animale.
i) Antiagglomérants	Fluidité. La période pour laquelle l'effet antiagglomérant est déclaré doit être démontrée.
j) Régulateurs d'acidité	pH et/ou pouvoir tampon des aliments pour animaux.
k) Additifs pour l'ensilage	— Production de l'ensilage renforcée — Inhibition des micro-organismes indésirables — Réduction des effluents — Stabilité aérobie renforcée
l) Dénaturants	Identification indélébile des matières premières des aliments pour animaux.

Additifs pour l'ensilage

Des essais séparés doivent être réalisés afin de démontrer l'effet requis sur le processus d'ensilage⁽²⁾. Les essais doivent être réalisés sur un exemple de chacune des catégories suivantes (si tous les fourrages ou des fourrages non spécifiés sont impliqués):

⁽²⁾ Aux fins du présent règlement, on entend par «processus d'ensilage» le processus par lequel la détérioration naturelle de la matière organique est contrôlée par acidification dans des conditions anaérobies résultant de la fermentation naturelle et/ou de l'ajout d'additifs d'ensilage.

▼B

- fourrage facile à ensiler: > 3 % d'hydrates de carbone solubles dans la matière fraîche (par exemple plant complet de maïs, ivraie, brome ou pulpe de betterave sucrière),
- fourrage modérément difficile à ensiler: 1,5-3,0 % d'hydrates de carbone solubles dans la matière fraîche (par exemple pâturin, fétuque ou luzerne préfanée),
- fourrage difficile à ensiler: < 1,5 % d'hydrates de carbone solubles dans la matière fraîche (par exemple dactyle ou plantes légumineuses).

Lorsque les demandes sont limitées à des sous-catégories de fourrage décrites en termes de matière sèche (MS), la fourchette à utiliser pour la matière sèche doit être clairement définie. Trois essais doivent ensuite être réalisés sur de la matière représentative de cette fourchette, si possible en utilisant des exemples d'origines botaniques différentes.

Des essais spécifiques sont requis pour les aliments pour animaux particuliers.

La durée de l'étude doit normalement être de 90 jours ou davantage, à une température constante (plage recommandée: 15-25 °C). Une durée plus courte doit être justifiée.

En principe, les mesures des paramètres suivants doivent être comparées au témoin négatif:

- matière sèche et pertes de matière sèche calculées (corrigées pour les substances volatiles),
- diminution du pH,
- concentration des acides gras volatils (par exemple acides acétique, butyrique et propionique) et de l'acide lactique,
- concentration d'alcools (éthanol),
- concentration d'ammoniac (g/kg d'azote total), et
- teneur en hydrates de carbone hydrosolubles.

D'autres paramètres microbiologiques et chimiques doivent être ajoutés, en fonction des besoins, afin d'apporter des preuves à l'appui des affirmations du demandeur (par exemple le nombre de levures assimilant les lactates, le nombre de Clostridia, le nombre de Listeria et d'amines biogènes).

Un effet recherché pour réduire l'effluent sera évalué par rapport au volume total d'effluent produit au cours de toute la période d'expérimentation, en prenant en compte l'effet probable sur l'environnement (par exemple écotoxicité de l'effluent ou demande en oxygène biologique). La réduction de la production d'effluent doit être démontrée directement. La capacité du silo doit être suffisante pour permettre à l'effluent d'être libéré par la pression. La durée de l'étude doit normalement être de 50 jours. L'utilisation d'une période différente doit être justifiée.

La stabilité aérobie renforcée doit être démontrée par une comparaison avec un témoin négatif. Les études de stabilité doivent durer au moins sept jours après exposition à l'air et l'additif doit montrer des signes de stabilité pendant au moins deux jours de plus que le témoin non traité. Il est recommandé de réaliser l'expérience à une température ambiante de 20 °C et de considérer une augmentation de température de 3 °C ou davantage comme un signe d'instabilité. Les mesures de la température peuvent être remplacées par des mesures de la production de CO₂.

1.5. **Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003. Cela signifie qu'un plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché n'est obligatoire que pour les additifs qui sont des OGM ou qui sont produits à partir d'OGM.

▼B**2. ADDITIFS SENSORIELS****2.1. Colorants****2.1.1. Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

2.1.2. Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

- pour les additifs dont l'autorisation ne doit pas être délivrée à un titulaire spécifique, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent,
- pour les autres additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique.

2.1.3. Chapitre III: études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif

Le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique intégralement à tous les additifs.

- 1) Pour les substances qui, utilisées dans l'alimentation animale, colorent les denrées alimentaires d'origine animale, les sous-chapitres 3.1, 3.2 et 3.4 du chapitre III de l'annexe II s'appliquent dans leur intégralité.
- 2) Pour les substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur aux aliments pour animaux, les études du sous-chapitre 3.1 du chapitre III doivent être réalisées sur des animaux auxquels l'additif est administré à la dose recommandée. Des éléments de la littérature scientifique existante pourront également tenir lieu de preuve. Les sous-chapitres 3.2 et 3.4 du chapitre III de l'annexe II s'appliquent.
- 3) Pour les substances qui ont un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement, les études du sous-chapitre 3.1 du chapitre III de l'annexe II sont requises et doivent être réalisées sur des animaux auxquels l'additif est administré à la dose recommandée. Des éléments de la littérature scientifique existante pourront également tenir lieu de preuve. Les sous-chapitres 3.2 et 3.4 ne sont cependant pas requis.

2.1.4. Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif

Tout le chapitre IV de l'annexe II s'applique.

- a) Pour les substances qui, utilisées dans l'alimentation animale, colorent les denrées alimentaires d'origine animale:

les changements de couleur des produits obtenus à partir d'animaux recevant l'additif dans les conditions d'utilisation recommandées doivent être mesurés à l'aide de la méthode adéquate. Il y a lieu de démontrer que l'utilisation de l'additif n'a pas d'effet négatif sur la stabilité du produit ou les qualités organoleptiques et nutritionnelles des denrées alimentaires. En principe, si les effets d'une substance donnée sur la composition/les caractéristiques des produits animaux sont bien établis, d'autres études (par exemple des études de biodisponibilité) peuvent démontrer son efficacité.

- b) Pour les substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur aux aliments pour animaux:

l'efficacité doit être démontrée au moyen d'études en laboratoire appropriées reflétant les conditions d'utilisation prévues par rapport à des aliments pour animaux témoins.

▼B

- c) Pour les substances qui ont un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement:

des études démontrant le ou les effets doivent être réalisées sur des animaux auxquels l'additif a été administré aux doses recommandées. Les changements de couleur doivent être mesurés à l'aide de la méthode adéquate. L'efficacité peut également être démontrée par d'autres études expérimentales (par exemple biodisponibilité) ou au moyen de références à la littérature scientifique.

2.1.5. *Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché*

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003. Cela signifie qu'un plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché n'est obligatoire que pour les additifs qui sont des OGM ou qui sont produits à partir d'OGM.

2.2. **Composés aromatiques**

2.2.1. *Chapitre I: résumé du dossier*

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

2.2.2. *Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse*

En général, dans le cas du groupe «produits naturels», les végétaux, animaux et autres organismes entiers et les parties de ceux-ci ou leurs produits résultant d'un traitement très limité comme le broyage, la mouture ou le séchage (par exemple de nombreuses herbes et épices) ne seront pas considérés comme relevant du groupe fonctionnel des arômes de la catégorie des additifs sensoriels.

Pour les besoins de l'évaluation des demandes pour ces produits, les arômes sont classés de la manière suivante:

1. Produits naturels:

1.1. Produits naturels — de constitution botanique définie.

1.2. Produits naturels — d'origine non végétale.

2. Arômes naturels ou arômes synthétiques de constitution chimique définie correspondants.

3. Substances artificielles.

Le groupe auquel appartient le produit qui fait l'objet de la demande doit être indiqué. Si le produit ne correspond à aucun des groupes ci-dessus, il y a lieu de le mentionner et de le justifier.

2.2.2.1. *Caractérisation de la (des) substance(s)/matière(s) active(s)*

Tout le sous-chapitre 2.2 de l'annexe II s'applique.

En outre:

Pour tous les groupes d'arômes, le ou les numéros d'identification pertinents [comme le numéro FLAVIS⁽³⁾, le numéro du Conseil de l'Europe⁽⁴⁾, le numéro JECFA, le numéro CAS⁽⁵⁾ ou tout autre système de numérotation accepté au niveau international] spécifiquement utilisé(s) pour identifier les produits aromatisants dans l'alimentation animale et dans les denrées alimentaires doivent toujours être mentionnés s'ils sont disponibles.

⁽³⁾ Numéro d'identification des substances aromatisantes de constitution chimique définie utilisée dans le système FLAVIS d'information sur les substances aromatisantes de l'UE, la base de données utilisée dans le cadre du règlement (CE) n° 1565/2000 de la Commission du 18 juillet 2000 (JO L 180 du 19.7.2000, p. 8) énonçant les mesures nécessaires à l'adoption d'un programme d'évaluation, en application du règlement (CE) n° 2232/96 du Parlement européen et du Conseil (JO L 299 du 23.11.1996, p. 1).

⁽⁴⁾ N° CDE: numéro utilisé par le Conseil de l'Europe pour désigner les substances aromatisantes de constitution botanique définie dans le rapport n° 1 du Conseil de l'Europe intitulé *Natural sources of flavourings* («substances aromatisantes naturelles»), volume I, Strasbourg, 2000, et ses volumes suivants.

⁽⁵⁾ Numéro CAS (n° CAS): numéro de registre du *Chemical Abstracts Service*, numéro d'identification unique des substances chimiques, largement répandu dans les inventaires chimiques.

▼B

1) Produits naturels — de constitution botanique définie

La caractérisation des produits naturels de constitution botanique définie doit inclure le nom scientifique de la plante d'origine, sa classification botanique (famille, genre, espèce et, le cas échéant, sous-espèce et variété) et les noms communs et synonymes dans autant de langues européennes que possible ou dans une ou plusieurs autres langues [comme celle(s) du (des) lieu(x) de culture ou d'origine], lorsqu'ils sont disponibles. Les parties de la plante qui ont été utilisées (feuilles, fleurs, graines, fruits, tubercules, etc.) et, pour les plantes moins connues, le lieu de culture, les critères d'identification et d'autres aspects de ces plantes présentant un intérêt doivent être indiqués. Les principaux composants de l'extrait doivent être identifiés et quantifiés et leur répartition ou variabilité doit être indiquée. Les impuretés doivent faire l'objet d'une attention particulière, comme mentionné dans le sous-chapitre 2.1.4 de l'annexe II. Les concentrations de substances présentant un risque toxicologique⁽⁶⁾ pour l'homme ou l'animal qui sont susceptibles d'être présentes dans le végétal à partir duquel l'extrait est produit doivent également être mentionnées.

Les propriétés pharmacologiques ou apparentées du végétal d'origine, de ses parties ou de ses produits dérivés doivent faire l'objet d'une étude complète et être signalées.

2) Produits naturels — d'origine non végétale:

Une approche équivalente à celle mentionnée ci-dessus peut être utilisée.

3) Arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants, de constitution chimique définie:

Outre les exigences générales du sous-chapitre 2.2.1.1 de l'annexe II, l'origine de l'arôme doit être spécifiée.

2.2.2.2. Méthode de production et de fabrication

Tout le sous-chapitre 2.3 de l'annexe II s'applique.

Dans le cas de produits naturels dont la constitution chimique n'est pas bien définie, généralement des mélanges complexes de nombreux composés obtenus par extraction, le procédé d'extraction doit être décrit en détail. Il est recommandé d'utiliser dans la description la terminologie pertinente [par exemple huile essentielle, absolu, teinture, extrait et termes apparentés⁽⁷⁾] couramment utilisée pour les produits aromatisants de constitution botanique définie afin de décrire le procédé d'extraction. Les solvants d'extraction doivent être spécifiés, ainsi que les précautions prises afin d'éviter les résidus des solvants et les niveaux de résidus lorsque ceux-ci présentent un risque toxicologique, si leur présence est inévitable. Les termes utilisés pour caractériser l'extrait peuvent inclure une référence à la méthode d'extraction.

2.2.2.3. Méthodes d'analyse

- 1) Pour les produits naturels (qu'ils soient de constitution botanique définie ou d'origine non végétale) qui ne contiennent pas de substances présentant un risque toxicologique pour l'homme ou l'animal, l'exigence standard du sous-chapitre 2.6 de l'annexe II concernant les méthodes d'analyse peut être remplacée par une méthode d'analyse qualitative plus simple, adaptée aux composants majeurs ou aux caractéristiques du produit.

⁽⁶⁾ Aux fins du présent chapitre du présent règlement, on entend par «substance présentant un risque toxicologique» une substance qui possède une dose journalière ou hebdomadaire tolérable (DJT ou DHT), une DJA, ou une restriction d'utilisation ou un principe actif au sens de la directive 88/388/CEE du Conseil relative aux arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires et des matériaux de base pour leur production, ou une substance indésirable.

⁽⁷⁾ Définis à l'appendice 4 du rapport n° 1 du Conseil de l'Europe intitulé *Natural sources of flavourings* («substances aromatisantes naturelles»), volume I, Strasbourg, 2000.

▼ B

- 2) Pour les arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants de constitution chimique définie qui ne sont pas des substances présentant un risque toxicologique pour l'homme ou l'animal, l'exigence standard du sous-chapitre 2.6 de l'annexe II concernant les méthodes d'analyse peut être remplacée par une méthode plus simple d'analyse qualitative adaptée.

Tout le sous-chapitre 2.6 de l'annexe II s'applique pour tous les autres arômes, tels que les extraits naturels qui contiennent des substances présentant un risque toxicologique, les arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants de constitution chimique définie qui sont eux-mêmes des substances présentant un risque toxicologique, et les arômes artificiels.

2.2.3. *Chapitre III: études concernant la sécurité de l'additif*

Pour tous les arômes, l'exposition des animaux et les doses ingérées par ceux-ci, que ce soit à la suite de l'exposition naturelle ou de l'ajout d'arômes dans les aliments pour animaux, doivent être calculés.

Pour les arômes appartenant au groupe des substances artificielles, tout le chapitre III de l'annexe II s'applique.

2.2.3.1. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles

- 1) Produits naturels (qu'ils soient de constitution botanique définie ou d'origine non végétale)

La sécurité de ces produits peut être évaluée sur la base de leurs composants majeurs et caractéristiques ainsi que des substances connues présentant un risque toxicologique. Si les composants majeurs ou caractéristiques ne sont pas encore autorisés comme arômes de constitution chimique définie ou comme additifs pour l'alimentation animale, il y a lieu de vérifier s'il s'agit de substances présentant un risque toxicologique pour l'homme ou l'animal et de définir leurs propriétés toxicologiques, conformément au sous-chapitre 3.1 de l'annexe II.

- 2) Arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants de constitution chimique définie

Si ces substances sont des arômes autorisés pour l'homme, la sécurité pour les espèces cibles peut être évaluée en se fondant sur la comparaison entre la dose ingérée par les espèces cibles dans les aliments pour animaux proposés par le demandeur et celle ingérée par l'homme dans son alimentation. Les données métaboliques et toxicologiques sur la base desquelles l'évaluation pour l'homme utilisée a été réalisée doivent être fournies.

Dans tous les autres cas qui diffèrent de celui où les doses ingérées par l'homme et par l'animal sont similaires, comme lorsque la dose ingérée par l'animal cible dans son alimentation, telle que proposée par le demandeur, est considérablement plus élevée que celle ingérée par l'homme dans son alimentation ou lorsque la substance n'est pas autorisée dans les denrées alimentaires, la sécurité pour les animaux cibles peut être évaluée en se fondant sur les données suivantes: le principe de seuil de risque toxicologique⁽⁸⁾, les données toxicologiques et métaboliques disponibles pour les composés apparentés, et l'aspect de l'alerte chimique structurelle [suivant, par analogie, le règlement (CE) n° 1565/2000 de la Commission du 18 juillet 2000 énonçant les mesures nécessaires à l'adoption d'un programme d'évaluation, en application du règlement (CE) n° 2232/96 du Parlement européen et du Conseil⁽⁹⁾].

⁽⁸⁾ Le seuil JECFA (FAO/OMS, 1996, Food additive series 35, IPCS, OMS, Genève) correspondant pour l'animal cible doit être ajusté pour tenir compte du poids et de la ration alimentaire de l'animal.

⁽⁹⁾ JO L 180 du 19.7.2000, p. 8.

▼B

Des études de tolérance ne sont nécessaires que si les valeurs seuils sont dépassées ou impossibles à déterminer.

2.2.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs

Il y a lieu de démontrer que les métabolites de l'arôme n'entraînent pas une accumulation chez l'animal de produits présentant un risque toxicologique pour l'homme. Si le produit aromatisant, en raison de son ajout aux aliments pour animaux, entraîne la présence de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale, l'exposition des consommateurs doit être calculée en détail.

a) Études du métabolisme et des résidus

1) Produits naturels (qu'ils soient de constitution botanique définie ou d'origine non végétale)

La sécurité de ces produits pour l'homme lorsqu'ils sont utilisés comme arômes dans l'alimentation animale, en ce qui concerne leur métabolisme, peut être fondée sur des études du métabolisme (de l'animal cible) et des résidus de leurs composants majeurs et caractéristiques et sur l'absence de substances présentant un risque toxicologique dans l'extrait.

Si les composants majeurs ou caractéristiques ne sont pas encore autorisés comme arômes de constitution chimique définie ou si la dose ingérée par les animaux cibles dans leur alimentation est considérablement plus élevée que celle ingérée par l'homme dans son alimentation, tout le sous-chapitre 3.2.1 de l'annexe II est requis.

2) Arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants de constitution chimique définie

Si ces produits ne sont pas autorisés comme arômes pour l'homme ou si la dose ingérée par l'animal cible dans son alimentation, telle que proposée par le demandeur, est considérablement plus élevée que celle ingérée par l'homme dans son alimentation, les données relatives au devenir métabolique disponibles doivent être fournies et utilisées pour évaluer l'accumulation potentielle dans les tissus comestibles et les produits, conformément au sous-chapitre 3.2.1 de l'annexe II.

b) Études toxicologiques

1) Produits naturels (qu'ils soient de constitution botanique définie ou d'origine non végétale)

La sécurité de ces produits pour l'homme lorsqu'ils sont utilisés comme arômes dans l'alimentation animale peut être fondée sur les données toxicologiques relatives à leurs composants majeurs ou caractéristiques et sur l'absence de substances présentant un risque toxicologique dans l'extrait.

Une batterie de tests toxicologiques est requise lorsque les études du métabolisme des composés majeurs ou caractéristiques montrent qu'il y a une accumulation dans les tissus ou produits animaux et que le seuil de risque toxicologique pour l'animal cible est dépassé. Cette batterie de tests toxicologiques comprendra des études de génotoxicité, notamment une étude de mutagénicité et de toxicité orale subchronique, conformément au sous-chapitre 3.2.2 de l'annexe II.

▼B

- 2) Arômes naturels ou arômes synthétiques correspondants de constitution chimique définie

Une batterie de tests toxicologiques comprenant des études de génotoxicité, notamment une étude de mutagénicité et de toxicité orale subchronique, conformément au sous-chapitre 3.2.2 de l'annexe II, est requise lorsque les études du métabolisme de ces produits montrent qu'il y a une accumulation dans les tissus ou produits animaux et que le seuil de risque toxicologique pour l'animal cible est dépassé.

- 2.2.3.3. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

- 2.2.3.4. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique.

- 2.2.4. *Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif*

Les propriétés aromatisantes de l'additif doivent être démontrées, généralement sur la base d'ouvrages publiés. Elles peuvent également être démontrées par l'expérience de son utilisation concrète, lorsque cela est possible. À défaut, des études sur des animaux peuvent être requises.

Il y a lieu de procéder à une enquête complète et de signaler si le produit qui fait l'objet de la demande exerce, dans l'alimentation animale, chez l'animal ou dans les denrées alimentaires d'origine animale, d'autres fonctions que celle figurant dans la définition des substances aromatiques de l'annexe I du règlement (CE) n° 1831/2003.

- 2.2.5. *Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché*

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003. Cela signifie qu'un plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché n'est obligatoire que pour les additifs qui sont des OGM ou qui sont produits à partir d'OGM.

3. **ADDITIFS NUTRITIONNELS**

- 3.1. **Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

- 3.2. **Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse**

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

— pour les additifs dont l'autorisation ne doit pas être délivrée à un titulaire spécifique, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent,

— pour les autres additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique.

- 3.3. **Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs**

- 3.3.1. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les espèces cibles*

- 3.3.1.1. Tolérance des espèces cibles

1. Aucune étude n'est requise pour l'urée et les acides aminés, leurs sels et analogues autorisés par la directive 82/471/CEE ainsi que pour les composés d'oligoéléments et les vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies qui n'ont pas de potentiel d'accumulation déjà autorisés comme additifs pour l'alimentation animale en vertu de la directive 70/524/CEE.

▼B

2. Pour les additifs qui relèvent du groupe fonctionnel «vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies» et qui ont un potentiel d'accumulation, la tolérance ne doit être démontrée que pour les composés dont l'activité devrait être différente, ou dont il a été démontré qu'elle était différente, de celle de la (des) vitamine(s) bien établie(s). Dans certains cas, des éléments du test de tolérance (conception ou critères) pourraient être combinés avec un des essais d'efficacité.
3. La tolérance doit être démontrée pour les dérivés de l'urée, les analogues des acides aminés et les composés d'oligoéléments qui n'étaient pas autorisés auparavant. La tolérance des produits de fermentation devra également être démontrée, sauf si la substance active est séparée du produit de fermentation cru et hautement purifiée, ou si l'organisme de production possède des antécédents d'utilisation apparemment sûre et que sa biologie est suffisamment connue pour exclure un potentiel de production de métabolites toxiques.
4. Lorsque la demande porte sur toutes les espèces/catégories animales, une seule étude de tolérance sur l'espèce la plus sensible (ou même un animal de laboratoire approprié) à l'aide des connaissances les plus récentes est suffisante.

3.3.1.2. Études microbiennes

Tout le sous-chapitre 3.1.2 de l'annexe II s'applique.

3.3.2. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs*

3.3.2.1. Études du métabolisme et des résidus

Les études du métabolisme ne sont normalement pas nécessaires. Pour les dérivés de l'urée, le métabolisme ruminal doit être étudié lors des essais d'efficacité.

Les études des résidus ou des dépôts ne sont nécessaires que pour les additifs qui relèvent du groupe fonctionnel «vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies» qui ont un potentiel d'accumulation dans l'organisme et pour le groupe fonctionnel des composés d'oligoéléments lorsque la biodisponibilité a été renforcée. Dans ce cas, la procédure décrite au sous-chapitre 3.2.1 de l'annexe II ne s'applique pas. L'exigence se limite à la comparaison des niveaux dans les tissus ou les produits entre le groupe supplémenté avec la dose la plus élevée de la substance et un témoin positif (composé de référence).

3.3.2.2. Études toxicologiques

Elles sont nécessaires pour les produits de fermentation et les additifs qui ne sont pas encore autorisés. Pour les produits de fermentation, des études de génotoxicité et de toxicité subchronique doivent être réalisées sauf si:

- 1) la substance active est séparée du produit de fermentation cru et est hautement purifiée, ou
- 2) l'organisme de production a des antécédents d'utilisation apparemment sûre et sa biologie est suffisamment connue pour exclure un potentiel de reproduction de métabolites toxiques.

Si l'organisme de production appartient à un groupe dans lequel on sait que certaines souches produisent des toxines, leur présence doit être expressément exclue.

3.3.2.3. Évaluation de la sécurité des consommateurs

Tout le sous-chapitre 3.2.3 de l'annexe II s'applique.

▼B3.3.3. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs*

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

3.3.4. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement*

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique pour les nouvelles substances actives qui appartiennent aux composés d'oligoéléments.

3.4. **Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif**

Les études d'efficacité ne sont pas nécessaires pour l'urée, les acides aminés, les sels et analogues d'acides aminés déjà autorisés comme additifs pour l'alimentation animale, les composés d'oligoéléments déjà autorisés comme additifs pour l'alimentation animale et les vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies déjà autorisées comme additifs pour l'alimentation animale.

Une étude à court terme est requise pour confirmer l'efficacité des dérivés de l'urée, des sels d'acides aminés et analogues qui ne sont pas encore autorisés comme additifs pour l'alimentation animale, des composés d'oligoéléments qui ne sont pas encore autorisés comme additifs pour l'alimentation animale ainsi que des vitamines, provitamines et substances à effet analogue chimiquement bien définies qui ne sont pas encore autorisées comme additifs pour l'alimentation animale.

Pour les autres substances pour lesquelles un effet nutritionnel est attendu, au moins une étude d'efficacité à long terme, conformément au chapitre 4 de l'annexe II, est requise.

Le cas échéant, les études doivent démontrer que l'additif peut répondre aux besoins nutritionnels des animaux. Les essais doivent comprendre un groupe expérimental dont le régime alimentaire inclut le nutriment à des concentrations inférieures aux besoins des animaux. Les essais sur un groupe témoin présentant une déficience sévère doivent toutefois être évités. En général, il est suffisant de démontrer l'efficacité chez une seule espèce ou catégorie animale, y compris des animaux de laboratoire.

3.5. **Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

4. **ADDITIFS ZOOTECHNIQUES**4.1. **Additifs zootechniques autres que les enzymes et les micro-organismes**4.1.1. *Chapitre I: résumé du dossier*

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

4.1.2. *Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse*

Tout le chapitre II de l'annexe II s'applique.

4.1.3. *Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs*4.1.3.1. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles*

Tout le sous-chapitre 3.1 de l'annexe II s'applique.

▼B

4.1.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs

1) Études du métabolisme et des résidus

Ces études ne sont pas nécessaires si:

- il peut être démontré que la substance ou ses métabolites sont excrétés tels quels et ne sont, pour l'essentiel, pas absorbés, ou
- la substance est absorbée sous forme physiologique et au niveau physiologique du (des) composé(s).

Aucune étude du métabolisme n'est nécessaire si la substance est naturellement présente en quantité significative dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux ou si la substance est un composant normal des fluides ou tissus corporels. Dans ces cas, des études des résidus sont toutefois requises, mais elles peuvent se limiter à une comparaison des niveaux dans les tissus ou les produits dans un groupe non traité avec les niveaux trouvés dans le groupe supplémenté avec la dose maximale recommandée.

Dans tous les autres cas, tout le sous-chapitre 3.2.1 de l'annexe II s'applique.

2) Études toxicologiques

Les études toxicologiques ne sont pas nécessaires si la substance est absorbée sous la forme d'un ou de plusieurs composés physiologiques.

Pour les substances xénobiotiques, tout le sous-chapitre 3.2.2 de l'annexe II s'applique.

Pour les autres substances, il y a lieu d'adopter une approche cas par cas, en prenant en compte le niveau et les modes d'exposition, et toute omission des données requises dans ce chapitre doit être entièrement justifiée.

3) Évaluation de la sécurité des consommateurs

Tout le sous-chapitre 3.2.3 de l'annexe II s'applique pour les animaux producteurs de denrées alimentaires.

4.1.3.3. Études concernant la sécurité de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

4.1.3.4. Études concernant la sécurité de l'additif pour l'environnement

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique.

4.1.4. *Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif*

Tout le chapitre IV de l'annexe II s'applique.

1) Additifs ayant un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux et destinés au groupe fonctionnel «autres additifs zootechniques»

Les effets ne peuvent être démontrés que par rapport à chaque espèce ou catégorie animale cible. En fonction des propriétés de l'additif, les mesures du résultat peuvent se fonder sur des caractéristiques de performance (par exemple efficacité de l'alimentation animale, gain moyen quotidien, croissance des produits animaux), la composition de la carcasse, le rendement du troupeau, les paramètres de reproduction ou le bien-être des animaux. Le mode d'action peut être démontré au moyen d'études d'efficacité à court terme ou d'études en laboratoire mesurant le paramètre pertinent.

▼B

- 2) Additifs ayant un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale

Pour ces additifs qui ont un effet positif sur l'environnement (par exemple excrétion d'azote ou de phosphore réduite ou production de méthane réduite, saveurs étrangères), l'efficacité sur les espèces cibles peut être démontrée au moyen de trois études d'efficacité à court terme sur des animaux montrant des effets bénéfiques significatifs. Les études doivent tenir compte de la possibilité d'une réponse adaptative à l'additif.

4.1.5. *Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché*

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

4.2. **Additifs zootechniques: enzymes et micro-organismes**

4.2.1. *Chapitre I: résumé du dossier*

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

4.2.2. *Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse*

Tout le chapitre II de l'annexe II s'applique.

4.2.3. *Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs*

4.2.3.1. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles

Tout le sous-chapitre 3.1.1 de l'annexe II s'applique.

Les demandeurs sont encouragés à utiliser, chaque fois que cela est possible, une surdose équivalente à au moins 100 fois la dose normale dans le groupe expérimental et à réduire ainsi le nombre de paramètres requis. Une forme concentrée de l'additif peut être utilisée à cet effet. La concentration doit être ajustée en réduisant la quantité de vecteurs présents, mais le rapport entre la (les) substance(s)/matière(s) active(s) et les autres produits de fermentation doit rester le même que dans le produit final. Pour les enzymes, le régime alimentaire doit apporter le(s) substrat(s) approprié(s).

Tout le sous-chapitre 3.1.2 de l'annexe II s'applique pour tous les micro-organismes et pour les enzymes qui ont un effet catalytique direct sur des éléments du microbiote ou qui affecteraient autrement le microbiote intestinal.

Lorsqu'il y a une exposition inédite ou une augmentation considérable du degré d'exposition aux micro-organismes, des études complémentaires peuvent s'avérer nécessaires afin de démontrer l'absence d'effets indésirables sur le microbiote commensal du tube digestif. Pour les ruminants, des décomptes directs du microbiote ne seront nécessaires qu'en cas de modification indésirable de la fonction du rumen (mesurée in vitro par un changement des concentrations en acides gras volatiles, une réduction de la concentration en propionates ou une cellulolyse réduite).

4.2.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs

1) Les études du métabolisme et des résidus ne sont pas nécessaires.

2) Études toxicologiques, conformément au sous-chapitre 3.2.2 de l'annexe II.

▼B

Les enzymes et les micro-organismes ne constituent qu'une partie de l'additif qui, dans la plupart des cas, peut inclure d'autres composants issus du processus de fermentation. Il est par conséquent nécessaire de tester l'additif afin de s'assurer qu'il ne contient pas de matières mutagènes ou autres susceptibles de nuire aux consommateurs humains de denrées alimentaires dérivées d'animaux nourris avec des aliments ou de l'eau traités avec ces additifs.

Toutefois, la plupart des bactéries viables destinées à être ingérées directement ou indirectement par les mammifères (y compris l'homme) sont sélectionnées dans des groupes d'organismes qui ont des antécédents d'utilisation apparemment sûre ou dans des groupes où les risques toxiques sont bien connus. De la même manière, les risques liés aux micro-organismes actuellement utilisés pour la production des enzymes sont généralement bien détectés et considérablement réduits grâce aux méthodes de production modernes. C'est pourquoi, pour les enzymes de sources microbiennes, pour les micro-organismes qui ont des antécédents d'utilisation apparemment sûre et lorsque les composants du processus de fermentation sont bien définis et connus, les essais de toxicité (par exemple les essais de toxicité orale ou de génotoxicité) ne sont pas jugés nécessaires. Cependant, pour les organismes vivants et pour ceux qui sont utilisés dans la production des enzymes, les points spécifiques du chapitre 2.2.2.2 de l'annexe II doivent toujours être abordés.

Lorsque l'organisme est nouveau ou son application nouvelle et que la biologie de l'organisme (de production) n'est pas suffisamment connue pour exclure un potentiel de production de métabolites toxiques, des études de génotoxicité et de toxicité orale réalisées avec des additifs contenant des enzymes ou des micro-organismes viables doivent être réalisées. Dans ce cas, elles doivent prendre la forme d'études de génotoxicité englobant une étude de mutagénicité et de toxicité orale subchronique. Il est recommandé que ces études soient réalisées avec le bouillon de fermentation acellulaire ou, dans le cas d'une fermentation à l'état solide, un extrait adéquat.

4.2.3.3. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique, excepté que:

- les enzymes et les micro-organismes, en tant que substances protéiques, sont considérés comme des sensibilisateurs respiratoires, sauf preuve convaincante du contraire. Par conséquent, aucun essai direct n'est requis,
- la préparation du produit (par exemple micro-encapsulation) peut rendre inutile une partie ou l'ensemble des essais. Dans ce cas, une justification appropriée doit être fournie.

4.2.3.4. Études concernant la sécurité de l'additif pour l'environnement

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique intégralement pour les micro-organismes qui ne sont pas d'origine intestinale ou qui ne sont pas omniprésents dans l'environnement.

4.2.4. *Chapitre IV: études concernant l'efficacité des additifs*

Tout le chapitre IV de l'annexe II s'applique.

- 1) Additifs ayant un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux et groupe fonctionnel «autres additifs zootechniques»

▼B

Les effets ne peuvent être démontrés que par rapport à chaque espèce ou catégorie animale cible. En fonction des propriétés de l'additif, les mesures des résultats peuvent se fonder sur des caractéristiques de performance (par exemple efficacité de l'alimentation animale, gain moyen quotidien, croissance des produits animaux), la composition de la carcasse, le rendement du troupeau, les paramètres de reproduction ou le bien-être des animaux. Le mode d'action peut être démontré au moyen d'études d'efficacité à court terme ou d'études en laboratoire mesurant le critère d'évaluation pertinent.

- 2) Additifs ayant un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale.

Pour ces additifs qui ont un effet positif sur l'environnement (par exemple excrétion d'azote ou de phosphore réduite ou production de méthane réduite, saveurs étrangères), l'efficacité sur les espèces cibles peut être démontrée au moyen de trois études d'efficacité à court terme sur des animaux montrant des effets bénéfiques significatifs. Les études doivent tenir compte de la possibilité d'une réponse adaptative à l'additif.

4.2.5. *Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché*

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

5. **COCCIDIOSTATIQUES ET HISTOMONOSTATIQUES**

5.1. **Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

5.2. **Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse**

Tout le chapitre II de l'annexe II s'applique.

5.3. **Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs**

5.3.1. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles*

Tout le sous-chapitre 3.1 de l'annexe II s'applique.

5.3.2. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs*

Tout le sous-chapitre 3.2 de l'annexe II s'applique.

5.3.3. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs*

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

5.3.4. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement*

Tout le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II s'applique.

5.4. **Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif**

Ces additifs protègent les animaux des conséquences d'une invasion d'*Eimeria* spp. ou d'*Histomonas meleagridis*. Il convient d'attacher de l'importance aux signes des effets spécifiques de l'additif (par exemple espèces contrôlées) et de ses propriétés prophylactiques (par exemple réduction de la morbidité, de la mortalité, de l'indice oocystique et du score des lésions). Des informations relatives aux effets sur la croissance et l'indice de consommation (oiseaux d'engraissement, poules pondeuses de remplacement et lapins), aux effets sur l'éclosivité (oiseaux reproducteurs) doivent être fournies, le cas échéant.

▼B

Les données d'efficacité requises doivent provenir de trois types d'expériences sur des animaux cibles:

- infections artificielles simples ou mixtes,
- infection naturelle/artificielle en vue de simuler les conditions d'utilisation,
- conditions d'utilisation réelles au cours d'essais en milieu réel.

Les expériences avec les infections artificielles simples ou mixtes (par exemple cages en batterie pour la volaille) visent à démontrer l'efficacité relative contre les parasites et ne doivent pas être répétées. Trois résultats significatifs sont requis pour les études simulant les conditions d'utilisation (par exemple études d'élevages au sol avec la volaille, études de cages en batterie avec les lapins). Trois études en milieu réel dans lesquelles un degré d'infection naturelle est présent sont également requises.

5.5. **Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

6. **EXTRAPOLATION DES ESPÈCES MINEURES AUX ESPÈCES MAJEURES**

Les espèces mineures sont définies à l'article 1^{er}, paragraphe 2, du présent règlement.

Une présentation plus limitée sera normalement acceptée pour une proposition d'extension de l'usage autorisé à une espèce proche sur le plan physiologique d'une espèce pour laquelle l'utilisation de l'additif a déjà été autorisée.

Les exigences ci-après s'appliquent uniquement aux demandes d'autorisation d'utilisation, sur des espèces mineures, d'additifs déjà autorisés pour les espèces majeures. Pour les autorisations de nouveaux additifs pour l'alimentation animale requises pour des espèces mineures uniquement, tous les chapitres s'appliquent dans leur intégralité, en fonction de la catégorie/du groupe fonctionnel de l'additif (voir exigences spécifiques correspondantes de l'annexe III).

6.1. **Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

6.2. **Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse**

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

- pour les additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique,
- pour les autres additifs, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent.

6.3. **Chapitre III: études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif**

6.3.1. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles*

6.3.1.1. Tolérance des espèces cibles

Les exigences relatives aux différentes catégories/différents groupes fonctionnels d'additifs s'appliquent.

En principe, les études de tolérance ne sont pas nécessaires pour les espèces mineures si l'additif a montré une marge de sécurité importante (un facteur de dix au moins) chez les espèces majeures physiologiquement similaires qui sont pertinentes.

▼B

Si trois espèces cibles majeures (y compris les mammifères monogastriques et ruminants et la volaille) ont montré une marge de sécurité importante similaire, aucune étude de tolérance complémentaire ne sera requise pour les espèces mineures non physiologiquement similaires (par exemple chevaux ou lapins). Lorsque des études de tolérance sont requises, leur durée pour les espèces mineures (à l'exception des lapins) doit être de 28 jours au moins pour les animaux en cours de croissance et de 42 jours pour les animaux adultes. Pour les lapins, les durées suivantes seront applicables: lapins d'engraissement: 28 jours; lapine reproductrice: un cycle (de l'insémination à la fin de la période de sevrage). Si la demande porte sur les lapins non sevrés et sevrés, une durée de 49 jours (débutant une semaine après la naissance) sera jugée suffisante et devra inclure la lapine jusqu'au sevrage. Pour les poissons (autres que les salmonidés), une durée de 90 jours est requise.

6.3.2. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs humains*

6.3.2.1. Études du métabolisme

Les exigences pour les différentes catégories et les différents groupes fonctionnels des additifs s'appliquent.

En outre, les études du métabolisme ne sont pas nécessaires si l'additif est déjà autorisé pour une utilisation chez une espèce qui est physiologiquement comparable aux espèces mineures pour lesquelles l'autorisation est demandée. En l'absence de similarité physiologique, une comparaison du profil métabolique sur la base d'études *in vitro* (par exemple réalisées sur des hépatocytes à l'aide de composé marqué) est jugée suffisante pour évaluer la proximité métabolique.

Si l'espèce mineure n'est pas physiologiquement analogue à une espèce majeure, une indication du devenir métabolique de l'additif doit être obtenue pour les espèces mineures.

6.3.2.2. Études des résidus

Seule une quantification des résidus marqueurs dans les tissus comestibles et dans les produits est nécessaire lorsque la proximité métabolique est donnée ou démontrée. Dans tous les autres cas, le sous-chapitre 3.2.1.2 de l'annexe II s'applique dans son intégralité.

6.3.2.3. Évaluation de la sécurité des consommateurs

Proposition de limites maximales de résidus (LMR)

Les LMR peuvent être fixées en partant du principe qu'il n'y a aucune différence significative dans la teneur en résidus dans les tissus comestibles des espèces mineures par rapport à une espèce majeure similaire.

Les LMR peuvent être extrapolées au sein des classes d'animaux de la manière suivante:

- des ruminants majeurs en cours de croissance à tous les ruminants en cours de croissance,
- du lait des vaches laitières au lait d'autres ruminants laitiers,
- des porcs à tous les mammifères monogastriques, à l'exception des chevaux,
- des poulets ou des dindons aux autres types de volaille,
- des poules pondeuses aux autres oiseaux pondeurs, et
- des salmonidés à tous les poissons à nageoires.

▼B

Les LMR des chevaux peuvent être extrapolées lorsqu'il existe des LMR pour un ruminant majeur et pour un mammifère monogastrique majeur.

Si des LMR identiques ont été établies pour les bovins (ou les moutons), les porcs et les poulets (ou la volaille), qui représentent des espèces majeures possédant des capacités métaboliques et une composition tissulaire différentes, les mêmes LMR peuvent également être fixées pour les ovins, les équidés et les lapins, ce qui signifie qu'une extrapolation à tous les animaux producteurs d'aliments à l'exception des poissons est jugée possible. Étant donné la ligne directrice du comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) ⁽¹⁰⁾ relative à l'établissement de LMR pour les salmonidés et autres poissons à nageoires, qui autorise déjà une extrapolation à partir des LMR dans le muscle d'une espèce majeure aux salmonidés et autres poissons à nageoires, pour autant que les substances parentes soient acceptables comme résidu marqueur pour la LMR dans le muscle et la peau, des LMR peuvent être extrapolées à tous les animaux producteurs d'aliments.

Des méthodes d'analyse doivent être disponibles pour contrôler les résidus dans les tissus comestibles et les produits de tous les animaux producteurs de denrées alimentaires.

6.3.3. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs*

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

6.3.4. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement*

Une évaluation du risque pour l'environnement peut être extrapolée à partir de l'évaluation réalisée pour les espèces majeures physiologiquement comparables. Pour les additifs destinés à être utilisés chez les lapins, tout le chapitre s'applique en tenant compte des exigences pour chaque catégorie/groupe fonctionnel d'additifs.

6.4. **Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif**

Si l'additif est déjà approuvé pour une espèce majeure physiologiquement comparable pour la même fonction et si le mode d'action de l'additif est connu ou démontré, des signes du même mode d'action chez l'espèce mineure peuvent être considérés comme une preuve d'efficacité. Si ce lien ne peut être établi, l'efficacité sera démontrée conformément aux règles générales du chapitre IV de l'annexe II. Dans certains cas, il peut être utile de combiner des espèces animales au même stade de production (par exemple des chèvres et des brebis utilisées pour la production de lait). Une efficacité significative devra être démontrée dans chaque étude ($P \leq 0,1$) ou, si possible, par méta-analyse ($P \leq 0,05$).

Si l'efficacité doit être démontrée, la durée des études d'efficacité doit être analogue aux stades de production comparables des espèces majeures physiologiquement comparables. Dans les autres cas, la durée minimale des études doit être conforme aux dispositions du sous-chapitre 4.4 des annexes II et IV.

6.5. **Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

⁽¹⁰⁾ *Note for guidance of the establishment of maximum residue limits for Salmonidae and other fin fish* («note d'orientation pour l'établissement de limites maximales de résidus pour les salmonidés et autres poissons à nageoires»). Agence européenne d'évaluation des médicaments. *Unité d'évaluation des médicaments à usage vétérinaire*. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

▼B**7. ANIMAUX DE COMPAGNIE ET NON PRODUCTEURS DE DENRÉES ALIMENTAIRES**

Les animaux de compagnie et les animaux non producteurs de denrées alimentaires sont définis à l'article 1^{er}, paragraphe 1, du présent règlement.

7.1. Chapitre I: résumé du dossier

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

7.2. Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

— pour les additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique,

— pour les autres additifs, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2., 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent.

7.3. Chapitre III: études concernant la sécurité de l'additif**7.3.1. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles**

Les exigences relatives aux différentes catégories/différents groupes fonctionnels d'additifs sont applicables. Si une étude de tolérance est requise, sa durée sera de 28 jours au moins.

L'étude de tolérance n'est pas nécessaire si l'additif a montré une marge de sécurité importante comparable chez trois espèces majeures (y compris les mammifères monogastriques et ruminants et la volaille).

7.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs

Ce sous-chapitre n'est généralement pas nécessaire. Il y a lieu de veiller à la sécurité du propriétaire.

7.3.3. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les utilisateurs/les travailleurs

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

7.3.4. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement

Le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II n'est pas requis.

7.4. Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif

Les exigences relatives aux différentes catégories/différents groupes fonctionnels d'additifs sont applicables.

Si l'additif pour lequel des études sur les animaux sont requises a déjà été autorisé pour d'autres espèces physiologiquement similaires, l'efficacité ne doit pas être démontrée davantage, pour autant que l'effet désiré et le mode d'action soient les mêmes. Si l'additif n'a pas encore été autorisé ou si l'effet désiré ou le mode d'action sont différents par rapport à l'ancienne autorisation, l'efficacité doit être démontrée conformément aux règles générales du chapitre IV de l'annexe II.

La durée des essais d'efficacité à long terme doit être de 28 jours au moins.

▼B**7.5. Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

8. ADDITIFS DONT L'UTILISATION DANS LES DENRÉES ALIMENTAIRES EST DÉJÀ AUTORISÉE**8.1. Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

8.2. Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

— pour les additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique,

— pour les autres additifs, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2., 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent.

8.3. Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs

Les évaluations en bonne et due forme les plus récentes de la sécurité de l'additif alimentaire doivent être jointes et complétées par toute donnée produite ultérieurement.

Pour les additifs qui sont autorisés comme additifs alimentaires ou approuvés comme composants pour denrées alimentaires dans l'Union européenne, sans aucune restriction, les études concernant la sécurité pour les consommateurs et les travailleurs ne sont en général pas nécessaires.

Les sous-chapitres 3.1, 3.2 et 3.3 de l'annexe II sont requis, compte tenu des connaissances actuelles en matière de sécurité de ces substances lorsqu'elles sont utilisées dans les denrées alimentaires. En conséquence, ces substances également utilisées dans les denrées alimentaires peuvent être classifiées de la manière suivante:

— DJA non spécifiée (sans indication claire de dose maximale, pour les substances très peu toxiques),

— DJA ou AMT établis, ou

— pas de DJA attribuée (applicable aux substances pour lesquelles les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour établir leur sécurité).

8.3.1. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les animaux cibles

Si le niveau d'utilisation de l'additif dans l'alimentation animale est le même que dans les denrées alimentaires, la sécurité pour les espèces cibles peut être évaluée sur la base des données toxicologiques in vivo disponibles, d'un examen de la structure chimique et de la capacité métabolique des espèces cibles. Si le niveau d'utilisation dans l'alimentation animale est considérablement plus élevé que dans les denrées alimentaires, une étude de tolérance chez l'animal cible peut être requise, en fonction de la nature de la substance.

8.3.2. Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour les consommateurs

Si l'utilisation comme additif pour l'alimentation animale entraîne une augmentation de l'exposition des consommateurs ou une répartition des métabolites différente de celle résultant de l'utilisation dans les denrées alimentaires, des données complémentaires, toxicologiques et relatives aux résidus, seront requises.

▼B

8.3.2.1. Additifs alimentaires pour lesquels la DJA n'est pas spécifiée

L'évaluation de la sécurité pour les consommateurs n'est pas requise, sauf si l'utilisation de l'additif dans l'alimentation animale entraîne une répartition des métabolites différente de celle résultant de son utilisation dans les denrées alimentaires.

8.3.2.2. Additifs alimentaires dont la DJA ou l'AMT est établie

La sécurité des consommateurs doit être évaluée en tenant compte de l'exposition supplémentaire résultant de l'utilisation dans l'alimentation animale, ou de l'exposition spécifique liée à des métabolites provenant des espèces cibles. Il convient, pour ce faire, d'extrapoler les données de la littérature qui portent sur les résidus.

Si des études des résidus sont nécessaires, l'exigence se limite à une comparaison des niveaux dans les tissus ou les produits dans un groupe non traité et dans le groupe supplémenté avec la dose maximale déclarée.

8.3.2.3. Additifs alimentaires auxquels aucune DJA n'a été attribuée

Les raisons pour lesquelles aucune DJA n'a été attribuée doivent être clairement spécifiées. Si des craintes en découlent et si l'utilisation de l'additif dans l'alimentation animale est susceptible de contribuer à une augmentation significative de l'exposition des consommateurs, une évaluation toxicologique complète est requise.

L'exposition supplémentaire résultant de l'utilisation dans l'alimentation animale peut être extrapolée à partir des données de la littérature qui portent sur les résidus.

Si des études des résidus sont nécessaires, l'exigence se limite à une comparaison des niveaux dans les tissus ou les produits dans un groupe non traité et dans le groupe supplémenté avec la dose maximale déclarée.

8.3.3. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour utilisateurs/travailleurs*

Tout le sous-chapitre 3.3 de l'annexe II s'applique.

Les mesures de précaution fixées pour la manipulation des substances utilisées dans les denrées alimentaires doivent être prises en considération lors de l'examen de la sécurité pour les utilisateurs de l'additif pour l'alimentation animale.

8.3.4. *Études concernant la sécurité d'utilisation de l'additif pour l'environnement*

Le sous-chapitre 3.4 de l'annexe II est requis.

8.4. **Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif**

Si la fonction requise pour l'alimentation animale est la même que pour les denrées alimentaires, toute démonstration complémentaire de l'efficacité pourrait s'avérer inutile. Dans le cas contraire, les exigences en matière d'efficacité sont celles figurant au chapitre IV de l'annexe II.

8.5. **Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché**

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

9. **MODIFICATION D'AUTORISATIONS**

Étant donné la fiabilité de l'évaluation des données fournies pour de précédentes autorisations, un dossier préparé pour une demande conformément à l'article 13, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1831/2003 ne doit répondre qu'aux exigences énumérées ci-après.

▼B

Une demande de modification des clauses d'une autorisation existante, telles que l'identification, la caractérisation ou les conditions d'utilisation de l'additif, doit démontrer que cette modification n'a pas d'effet négatif sur les espèces cibles, les consommateurs, les utilisateurs ou l'environnement. Un additif peut être considéré comme identique dans ce contexte si la (les) substance(s)/matière(s) active(s) et les conditions d'utilisation sont les mêmes, si sa pureté est, pour l'essentiel, similaire et qu'aucun nouveau composant à risque n'a été introduit. Pour ces produits, une demande abrégée peut être introduite, puisqu'il ne sera normalement pas nécessaire de répéter les études afin de démontrer la sécurité pour les espèces cibles, les consommateurs et l'environnement, ainsi que l'efficacité.

La demande doit répondre aux exigences suivantes:

- 1) toute l'annexe I s'applique — y compris le détail de la modification requise;
- 2) tout le chapitre II de l'annexe II s'applique;
- 3) des données doivent être fournies, indiquant que les caractéristiques chimiques ou biologiques de l'additif sont, pour l'essentiel, les mêmes que celles du produit établi;
- 4) le cas échéant, la bioéquivalence doit être démontrée au moyen de spécifications ou au moyen d'ouvrages publiés ou d'études spécifiques. Si la bioéquivalence ne peut être totalement démontrée, la conformité du délai d'attente avec la LMR doit être démontrée;
- 5) il y a lieu de démontrer que, à la lumière des connaissances scientifiques disponibles, l'additif reste sûr dans les conditions approuvées pour les espèces cibles, les consommateurs, les travailleurs et l'environnement;
- 6) un rapport reprenant les résultats de la surveillance consécutive à la mise sur le marché, si celle-ci est exigée dans l'autorisation, doit être présenté; et
- 7) les données spécifiques étayant la demande de modification doivent être fournies conformément aux volets pertinents des chapitres III, IV et V de l'annexe II.

10. **RENOUVELLEMENT D'AUTORISATIONS**

Les demandes de renouvellement d'autorisations conformément à l'article 14 du règlement (CE) n° 1831/2003 doivent répondre aux exigences ci-après:

10.1. **Chapitre I: résumé du dossier**

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique. Une copie de l'autorisation communautaire initiale de mise sur le marché de l'additif pour l'alimentation animale, ou du dernier renouvellement d'autorisation, doit être fournie. Un dossier mis à jour doit être préparé conformément aux exigences les plus récentes et une liste reprenant tous les changements depuis l'autorisation initiale, ou le dernier renouvellement d'autorisation, doit être fournie. Le demandeur doit présenter un résumé du dossier, détaillant l'objet de la demande, et toute nouvelle information disponible depuis l'autorisation/le renouvellement précédent(e) en termes d'identité et de sécurité.

10.2. **Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse**

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

- pour les additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique,

▼B

- pour les autres additifs, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent.

Il y a lieu de démontrer que la composition, la pureté ou l'activité de l'additif n'ont pas été modifiées ou altérées de manière significative par rapport à l'additif qui était autorisé. Tout changement dans le procédé de fabrication doit être signalé.

10.3. **Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs**

Il y a lieu de démontrer que, à la lumière des connaissances scientifiques disponibles, l'additif reste sûr dans les conditions approuvées pour les espèces cibles, les consommateurs, les travailleurs et l'environnement. Une mise à jour relative à la sécurité pour la période écoulée depuis l'autorisation initiale ou le dernier renouvellement d'autorisation doit être présentée et contenir des informations sur les points suivants:

- rapports concernant les effets indésirables, y compris les accidents (effets inconnus auparavant, effets sévères de tout type, incidence accrue d'effets connus) pour les animaux cibles, les consommateurs, les utilisateurs et l'environnement. Doivent figurer dans le rapport sur les effets indésirables: la nature de l'effet, le nombre d'individus/d'organismes touchés, l'issue, les conditions d'utilisation et une évaluation de la causalité,
- rapports concernant les interactions et contaminations croisées inconnues auparavant,
- données de la surveillance des résidus, le cas échéant,
- données des études épidémiologiques et/ou toxicologiques,
- toute autre information concernant la sécurité de l'additif et les risques posés par l'additif pour les animaux, l'homme et l'environnement.

Si aucune information complémentaire n'est fournie concernant un de ces aspects, les raisons devront en être clairement identifiées.

Un rapport concernant les résultats du programme de surveillance consécutive à la mise sur le marché doit être présenté, si cette surveillance était exigée dans l'autorisation précédente.

Si, comme l'article 14, paragraphe 2, point d), du règlement (CE) n° 1831/2003 le stipule, la demande de renouvellement d'autorisation comprend une proposition destinée à modifier ou à compléter les conditions de l'autorisation initiale, notamment les conditions relatives à une future surveillance, les données spécifiques étayant la proposition de modification doivent être fournies conformément aux volets pertinents des chapitres III, IV et V de l'annexe II.

11. **RÉÉVALUATION DE CERTAINS ADDITIFS DÉJÀ AUTORISÉS EN VERTU DE LA DIRECTIVE 70/524/CEE**

Les additifs concernés par le présent point 11 sont les additifs qui étaient autorisés en vertu de la directive 70/524/CEE et doivent être réévalués en vertu de l'article 10, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1831/2003 et qui appartiennent aux groupes suivants:

- les substances antioxydantes,
- les substances aromatisantes et apéritives,
- les substances émulsifiantes et stabilisantes, les agents épaississants et gélifiants,
- les colorants, y compris les pigments,

▼B

- les conservateurs,
- les vitamines, provitamines et substances à effet analogue de constitution chimique bien établie,
- les oligoéléments,
- les agents liants et antiagglomérants et les coagulants,
- les régulateurs d'acidité, et
- les liants de radionucléides.

Le niveau et la qualité de l'évaluation des risques pour ces additifs doivent être analogues à ceux de l'évaluation des autres additifs. Cependant, en raison de leurs longs antécédents d'utilisation sûre, les données d'études déjà publiées peuvent être utilisées, conformément aux dispositions du présent règlement, pour démontrer que l'additif reste sûr dans les conditions approuvées pour les espèces cibles, les consommateurs, les utilisateurs et l'environnement.

11.1. Chapitre I: résumé du dossier

Tout le chapitre I de l'annexe II s'applique.

11.2. Chapitre II: identité, caractérisation et conditions d'utilisation de l'additif; méthodes d'analyse

Le chapitre II de l'annexe II s'applique comme suit:

- pour les additifs dont l'autorisation ne doit être pas délivrée à un titulaire spécifique, les paragraphes 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6 s'appliquent,
- pour les autres additifs dont l'autorisation doit être délivrée à un titulaire spécifique, tout le chapitre II s'applique.

11.3. Chapitre III: études concernant la sécurité des additifs

Si la sécurité de l'additif pour les espèces cibles, les consommateurs, les utilisateurs/les travailleurs et l'environnement a été évaluée, un résumé des études de sécurité présentées pour l'autorisation précédente doit être fourni, accompagné de toute nouvelle information apparue depuis l'autorisation précédente. Si une évaluation de la sécurité en bonne et due forme n'a pas été réalisée en vue de l'utilisation de la substance comme additif pour l'alimentation animale, des études et des données de la littérature scientifique peuvent être utilisées, pour autant qu'elles soient équivalentes à celles qui seraient requises dans une nouvelle demande. Sinon, une batterie complète d'études de sécurité doit être réalisée.

11.4. Chapitre IV: études concernant l'efficacité de l'additif

Le cas échéant, le respect de l'exigence en matière d'efficacité prévue à l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 1831/2003 peut être démontré par d'autres moyens que des études, en particulier par de longs antécédents d'utilisation.

11.5. Chapitre V: plan de surveillance consécutive à la mise sur le marché

Ce chapitre s'appliquera conformément à l'article 7, paragraphe 3, point g), du règlement (CE) n° 1831/2003.

Catégories et définitions des animaux cibles et indication de la durée minimale des études d'efficacité

1. Tableau. Catégories animales: porcins

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période/âge	Âge	Poids	
Porcelets (non sevrés)	Jeunes porcins allaités par des truies	À partir de la naissance	Jusqu'à 21-42 jours	Jusqu'à 6-11 kg	14 jours
Porcelets (sevrés)	Jeunes porcins arrivés au terme de la période d'allaitement et élevés pour la reproduction ou la production de viande	À partir de 21-42 jours	Jusqu'à 120 jours	Jusqu'à 35 kg	42 jours
Porcelets (non sevrés et sevrés)	Jeunes porcins à partir de la naissance, élevés pour la reproduction ou la production de viande	À partir de la naissance	Jusqu'à 120 jours	Jusqu'à 35 kg	58 jours
Porcs d'engraissement	Porcins arrivés au terme de la période de sevrage et destinés à la production de viande, jusqu'au jour du transport à l'abattoir	À partir de 60-120 jours	Jusqu'à 120-250 jours (ou selon l'usage local)	80-150 kg (ou selon l'usage local)	Jusqu'au poids d'abattage, mais minimum 70 jours
Truies reproductrices	Porcins femelles inséminés/accouplés au moins une fois	À partir de la première insémination			À partir de l'insémination jusqu'à la fin de la deuxième période de sevrage (deux cycles)
Truies, pour les porcelets	Porcins femelles inséminés/accouplés au moins une fois				Au moins deux semaines avant la parturition jusqu'à la fin de la période de sevrage

▼B

2. Tableau. Catégorie animale: volaille

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Poulets d'engraissement	Oiseaux élevés pour l'engraissement	À partir de l'éclosion	Jusqu'à 35 jours	Jusqu'à environ 1 600 g (jusqu'à 2 kg)	35 jours
Poulettes élevées pour la ponte	Oiseaux femelles élevés pour la production d'œufs de consommation ou pour la reproduction	À partir de l'éclosion	Jusqu'à environ 16 semaines (jusqu'à 20 semaines)	—	112 jours (si les données d'efficacité ne sont pas disponibles pour les poulets d'engraissement)
Poules pondeuses	Oiseaux femelles élevés pour la production d'œufs	À partir de 16-21 semaines	Jusqu'à environ 13 mois (jusqu'à 18 mois)	De 1 200 g (blanches) ou 1 400 g (brunes)	168 jours
Dindons d'engraissement	Oiseaux pour l'engraissement	À partir de l'éclosion	Jusqu'à environ 14 semaines (jusqu'à 20 semaines) Jusqu'à environ 16 semaines (jusqu'à 24 semaines)	Dindes: jusqu'à environ 7 000 g (jusqu'à 10 000 g) Dindons: jusqu'à environ 12 000 g (jusqu'à 20 000 g)	84 jours
Dindons reproducteurs	Oiseaux mâles et femelles pour la reproduction	Toute la période	De 30 semaines à environ 60 semaines	Dindes: à partir d'environ 15 000 g Dindons: à partir d'environ 30 000 g	Au moins six mois
Dindons élevés pour la reproduction	Jeunes oiseaux mâles et femelles élevés pour la reproduction	À partir de l'éclosion	Jusqu'à 30 semaines	Dindes: jusqu'à environ 15 000 g Dindons: jusqu'à environ 30 000 g	Toute la période (si les données d'efficacité ne sont pas disponibles pour les dindons d'engraissement)

▼B

3. Tableau. Catégories animales: bovins (bovins domestiques, y compris les espèces Bubalus et Bison)

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Veaux d'élevage	Veaux élevés pour la reproduction ou pour la production de viande de bœuf	À partir de la naissance	Jusqu'à 4 mois	Jusqu'à 60-80 kg (jusqu'à 145 kg)	56 jours
Veaux d'engraissement	Veaux pour la production de viande de veau	À partir de la naissance	Jusqu'à 6 mois	Jusqu'à 180 kg (jusqu'à 250 kg)	Jusqu'à l'abattage, mais minimum 84 jours
Bovins d'engraissement	Bovins arrivés au terme de la période de sevrage et destinés à la production de viande jusqu'au jour du transport à l'abattoir	À partir du développement complet de la rumination	Jusqu'à 10-36 mois	Jusqu'à 350-700 kg	168 jours
Vaches laitières pour la production de lait	Bovins femelles ayant produit au moins un veau				84 jours (la période de lactation totale doit être indiquée)
Vaches reproductrices	Bovins femelles inséminés/accouplés au moins une fois	De la première insémination à la fin de la deuxième période de sevrage			Deux cycles (si les paramètres de reproduction sont requis)

4. Tableau. Catégories animales: ovins

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Agneaux d'élevage	Agneaux élevés pour la reproduction	À partir de la naissance	Jusqu'à 3 mois	15-20 kg	56 jours

▼B

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Agneaux d'engraissement	Agneaux élevés pour la production de viande	À partir de la naissance	Jusqu'à 6 mois (ou plus)	Jusqu'à 55 kg	Jusqu'au poids d'abattage, mais minimum 56 jours
Brebis laitières (pour la production de lait)	Brebis ayant produit au moins un agneau				84 jours (la période de lactation totale doit être indiquée)
Brebis reproductrices	Ovins femelles inséminés/accouplés au moins une fois	De la première insémination à la fin de la deuxième période de sevrage			Deux cycles (si les paramètres de reproduction sont requis)

5. Tableau. Catégories animales: caprins

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Chevreaux d'élevage	Jeunes caprins élevés pour la reproduction	À partir de la naissance	Jusqu'à 3 mois	15-20 kg	Au moins 56
Chevreaux d'engraissement	Jeunes caprins élevés pour la production de viande	À partir de la naissance	Jusqu'à 6 mois		Au moins 56 jours
Chèvres laitières (pour la production de lait)	Chèvres ayant produit au moins un chevreau				84 jours (la période de lactation totale doit être indiquée)
Chèvres reproductrices	Caprins femelles inséminés/accouplés au moins une fois	De la première insémination à la fin de la deuxième période de sevrage			Deux cycles (si les paramètres de reproduction sont requis)

▼B

6. Tableau. Catégories animales: poissons

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Saumon et truite				200-300 g	90 jours ou jusqu'au doublement du poids corporel initial
Saumon et truite	Stock reproducteur	Aussi près de la période de fraie que possible			90 jours

7. Tableau. Catégories animales: lapins

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Lapins non sevrés et sevrés		À partir de l'âge d'une semaine			56 jours
Lapins d'engraissement	Lapins élevés pour la production de viande	Après la période de sevrage	Jusqu'à 8-11 semaines		42 jours
Lapines reproductrices (pour la reproduction)	Lapines inséminées/accouplées au moins une fois	De l'insémination à la fin de la deuxième période de sevrage			Deux cycles (si les paramètres de reproduction sont requis)
Lapines reproductrices (pour les lapereaux)	Lapines inséminées au moins une fois	À partir de la première insémination			Au moins deux semaines avant la parturition jusqu'à la fin de la période de sevrage (par exemple pour les produits à base de micro-organismes)

▼B

8. Tableau. Catégories animales: chevaux

Catégorie	Définition de la catégorie animale	Durée approximative (poids/âge)			Durée minimale des études d'efficacité à long terme
		Période	Âge	Poids	
Chevaux	Toutes les catégories				56 jours