

Document d'orientation #08

Évaluation de l'ADME dans le cadre de l'évaluation des risques des ingrédients d'aliments
pour animaux

Octobre 2024

Étape 7 : Approbation du Comité Directeur

ÉVALUATION DE L'ADME DANS LE CONTEXTE DE L'ÉVALUATION DES RISQUES DES INGRÉDIENTS D'ALIMENTS POUR ANIMAUX

Approuvé par le Comité Directeur en
Octobre 2024

Les entreprises qui souhaitent présenter une demande ou un dossier aux fins d'approbation préalable à la mise en marché devraient contacter les instances réglementaires des pays concernés afin de confirmer que ceux-ci acceptent les dispositions du présent document.

La Coopération Internationale pour la Convergence des Exigences Techniques s'appliquant à l'Évaluation des Ingrédients d'Aliments pour Animaux (International Cooperation for Convergence of Technical Requirements for the Assessment of Aliment pour animaux Ingredients - ICCF) a été créée en 2017 dans le but d'établir des documents d'orientation communs proposant des recommandations techniques pour l'évaluation des ingrédients d'aliments pour animaux entrant dans la composition des aliments pour animaux ainsi que de nouveaux usages destinés à des ingrédients d'aliments pour animaux existants.

Le présent document a été élaboré par un groupe d'experts de l'ICCF et a fait l'objet de consultations menées par les parties prenantes, conformément au processus de l'ICCF.

Les membres fondateurs de l'ICCF sont notamment l'Agence Canadienne d'Inspection des Aliments (ACIA), la Commission Européenne (DG Santé), la Food and Drug Administration des États Unis (FDA), l'American Feed Industry Association (AFIA), l'Association de Nutrition Animale du Canada (ANAC), l'EU Association of Specialty Feed Ingredients and their Mixtures (FEFANA) et l'International Feed Industry Federation (IFIF).

Secrétariat : c/o IFIF, P.O. Box 1340 - 51657 Wiehl (Allemagne) - secretariat@iccffeed.org

Table des matières

1. Introduction.....	3
1.1 Objectif du document d'orientation	3
1.2 Définitions.....	3
1.3 Champ d'application du document d'orientation	3
2. Principes généraux.....	4
3. Aspects à prendre en compte dans l'évaluation de l'ADME des ingrédients pour aliments pour animaux.....	4
4. Évaluation de l'ADME	6
4.1 Approche fondée sur le poids de la preuve.....	7
4.1.1 Évaluation par lecture croisée	7
4.1.2 Modèles <i>in silico</i>	8
4.1.3 Études <i>in vitro</i>	9
4.2 Études <i>in vivo</i>	10
5. Interprétation des informations	12
6. Communication de l'information.....	14
7. Abréviations	15
8. Bibliographie	15
8.1 Lignes directrices de l'OCDE	15
8.2 Lignes directrices du VICH	16
8.3 Union européenne.....	16
8.4 États-Unis d'Amérique.....	17
8.5 Littérature	17
Annexe I - Arbre de décision.....	18
Annexe II - Modèles <i>in silico</i>.....	20
Annexe III - Études <i>in vitro</i>	23
Annexe IV - Études <i>in vivo</i>.....	25

ÉVALUATION DE L'ADME DANS LE CONTEXTE DE L'ÉVALUATION DES RISQUES DES INGRÉDIENTS D'ALIMENTS POUR ANIMAUX

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif du document d'orientation

Le présent document d'orientation traite l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) des ingrédients d'aliments pour animaux et/ou de leur(s) entité(s) constituante(s) en tant qu'élément essentiel de l'évaluation des risques pour le consommateur de produits comestibles. Le document d'orientation décrit les approches recommandées avec les paramètres correspondants et les méthodes/procédures pour soutenir l'évaluation de l'ADME des ingrédients d'aliment pour animaux, tout en minimisant l'utilisation d'animaux.

1.2 Définitions

Les définitions applicables dans le contexte du présent document d'orientation figurent dans le glossaire de l'ICCF.

1.3 Champ d'application du document d'orientation

Le champ d'application de ce document d'orientation couvre l'évaluation de l'ADME utilisée pour l'évaluation des risques pour le consommateur des produits comestibles dérivés d'animaux nourris avec l'ingrédient d'aliments pour animaux faisant l'objet de l'évaluation. Au-delà de ce document d'orientation, les résultats de l'évaluation de l'ADME peuvent également être utilisés dans l'évaluation des risques de l'ingrédient d'aliments pour animaux pour l'espèce cible, l'environnement (devenir de l'ingrédient d'aliments pour animaux et de ses métabolites dans les excréments) et/ou les travailleurs exposés à l'ingrédient d'aliments pour animaux lors de sa manipulation.

Ce document d'orientation s'applique généralement à l'évaluation des risques des nouveaux ingrédients d'aliments pour animaux et des ingrédients d'aliments pour animaux déjà commercialisés en cas de nouvelles conditions d'utilisation ou de nouvelles espèces cibles.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les recommandations relatives à l'évaluation de l'ADME (si nécessaire) d'un ingrédient d'aliments pour animaux figurant dans le présent document d'orientation peuvent être appliquées à chaque entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux ou de la préparation commerciale. Le produit d'essai doit être sélectionné à l'aide d'un jugement scientifique solide. Par exemple, si la préparation commerciale influence l'absorption de la substance(s) active(s) ou la sécurité de l'ingrédient d'aliment pour animaux, il peut être recommandé d'utiliser la préparation commerciale comme produit d'essai (p. ex. caroténoïdes encapsulés). Toutefois, si la préparation commerciale n'influence pas l'absorption de l'entité constituante ou la sécurité de l'ingrédient d'aliments pour animaux, l'évaluation de l'ADME peut être effectuée sur l'entité constituante individuelle de l'ingrédient d'aliments pour animaux, selon les besoins.

Une première étape de l'évaluation de l'ADME des ingrédients d'aliments pour animaux en vue d'étayer l'évaluation des risques pour le consommateur consiste à examiner les informations disponibles sur les propriétés de l'ADME de l'ingrédient d'aliments pour animaux ou de son(s) entité(s) constituante(s), et à identifier les lacunes critiques dans ces informations en utilisant l'approche du poids de la preuve. Les lacunes dans les informations critiques nécessaires à l'évaluation ADME des ingrédients d'aliments pour animaux devraient être évaluées au cas par cas. Par exemple, les stratégies pourraient impliquer une diversité d'approches (p. ex. lecture croisée, nouvelles études). Si des études concernant l'ADME (p. ex. *in vitro*, *in vivo*) sont nécessaires pour combler des lacunes critiques en matière d'informations pour l'évaluation de l'ADME de l'ingrédient d'aliments pour animaux, les études devraient être soigneusement conçues et menées à l'aide de méthodes scientifiquement reconnues (y compris de nouvelles technologies et méthodologies validées). Le type d'étude choisi devrait dépendre de divers facteurs, y compris, mais sans s'y limiter, le type d'ingrédients d'aliments pour animaux et les métabolites potentiels (par exemple, les entités constitutives ayant un potentiel de bioaccumulation).

3. ASPECTS À PRENDRE EN COMPTE DANS L'ÉVALUATION DE L'ADME DES INGRÉDIENTS D'ALIMENTS POUR ANIMAUX

Plusieurs aspects doivent être pris en compte pour décider si une évaluation ADME d'un ingrédient d'aliments pour animaux est nécessaire pour assurer la sécurité des consommateurs. Ces aspects sont résumés dans un arbre de décision inclus dans l'[annexe I](#). L'arbre de décision comprend également des recommandations sur les types d'études à mener pour combler les

lacunes critiques dans les données de l'évaluation de l'ADME de l'ingrédient d'aliment pour animaux soumis à une autorisation/approbation préalable à la mise sur le marché.

L'examen initial des informations disponibles pour déterminer si une évaluation de l'ADME d'un ingrédient d'aliments pour animaux ou de son(ses) entité(s) constituante(s) est nécessaire devrait prendre en compte les évaluations énumérées ci-dessous et dans l'arbre de décision à l'[annexe I](#) :

1. Identité et caractérisation de l'ingrédient d'aliments pour animaux: Informations sur l'(les)entité(s) constituante(s) individuelle(s) et/ou la(les) préparation(s) commerciale(s) (des recommandations à ce sujet figurent dans le [document d'orientation ICCF "identification et caractérisation de l'ingrédient d'alimentation pour animaux"](#)). Les entités constituantes dont le métabolisme est connu ne nécessitent pas d'évaluation de l'ADME.
2. Espèces cibles: L'évaluation de l'ADME de l'ingrédient d'aliments pour animaux n'est pas requise lorsqu'il est destiné uniquement à des espèces non productrices de denrées alimentaires.
3. Évaluation des informations pertinentes sur le plan toxicologique: Le profil de toxicité de l'ingrédient d'aliments pour animaux ou de son(ses) entité(s) constituante(s) et/ou de ses métabolites et son potentiel de bioaccumulation sont évalués à l'aide d'une approche fondée sur le poids de la preuve (par exemple, à partir d'études *in vivo* ou *in vitro*, de méthodes de lecture croisée, d'analyses des Relations Quantitatives Structure-Activité [QSAR]).
4. Problèmes de sécurité potentiels pour le consommateur: Toxicité potentielle de l'ingrédient d'aliments pour animaux ou de son(ses) entité(s) constituante(s) et/ou de son(ses) métabolite(s) pour le consommateur, identifiée à partir des informations disponibles (p. ex. études *in vitro* et *in vivo*) dans le cadre de l'approche fondée sur le poids de la preuve.

Les résultats des évaluations énumérées ci-dessus devraient permettre :

1. De sélectionner un point de départ (POD) approprié, tel que la dose(s) sans effet nocif observé (NOAEL[s]) pour les paramètres toxicologiques critiques. Ces NOAELs devraient être utilisées pour calculer la dose journalière admissible (DJA) de l'entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux pour le consommateur. Si les informations disponibles ne permettent pas de sélectionner une POD appropriée, une analyse des lacunes devrait déterminer les informations nécessaires à la sélection d'un POD.
2. D'évaluer l'exposition potentielle du consommateur à l'entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux sur la base de ses conditions d'utilisation et/ou des

données sur les résidus dans les tissus. En l'absence de données sur les résidus tissulaires dans les produits comestibles et de données de sécurité adéquates, des études de l'ADME devraient être envisagées.

3. De comparer la DJA ou l'apport maximal tolérable (AMT) estimés avec l'exposition potentielle du consommateur. Cette comparaison permet de déterminer s'il existe des problèmes de sécurité pour le consommateur en raison de l'exposition à l'(aux) entité(s) constituante(s) et/ou à ses métabolites dans les produits comestibles.

4. ÉVALUATION DE L'ADME

Une approche par étapes est recommandée si l'évaluation de l'ADME de l'(des) entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux est jugée nécessaire sur la base des évaluations qui devraient être prises en considération (énumérées à la [section 3](#) et dans l'arbre de décision de l'[annexe I](#)).

Le premier niveau consisterait à évaluer toutes les informations disponibles (p. ex. à partir de lectures croisées, de modèles *in silico* et/ou d'études *in vitro* ou *in vivo*) afin de procéder à l'évaluation de la sécurité pour le consommateur en utilisant une approche fondée sur le poids de la preuve.

Un deuxième niveau est déclenché s'il existe des lacunes critiques dans les informations disponibles qui empêchent de procéder à l'évaluation de l'ADME de l'(des) entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux en utilisant l'approche fondée sur le poids de la preuve. Dans ce cas, il est recommandé de donner la priorité aux études fournissant des informations sur l'absorption de l'(des) entité(s) constituante(s), suivies d'études sur leur métabolisme puis, si nécessaire, sur leur bioaccumulation potentielle. Il existe des modèles établis pour les études d'absorption (y compris les études *in vitro* et *in vivo*, et les modèles *ex-vivo* d'absorption et de biodisponibilité). La démonstration d'une absorption négligeable, soit par des études expérimentales, soit par des considérations théoriques, peut fournir une justification scientifique pour ne pas entreprendre d'études toxicologiques de niveau supérieur sur une entité constituante.

4.1 Approche fondée sur le poids de la preuve

L'approche du poids de la preuve dans l'évaluation scientifique¹ comprend trois (3) étapes de base :

- Rassembler les éléments de preuves,
- Apprécier les éléments de preuves, et
- Intégrer les éléments de preuves.

À chaque étape, il convient d'évaluer la fiabilité, la pertinence et la cohérence des éléments de preuves utilisés. Des informations détaillées sur l'approche des éléments de preuve dans les évaluations scientifiques figurent dans le document d'orientation de l'EFSA (13). Bien que ces orientations ne soient pas spécifiques à l'évaluation de l'ADME d'un ingrédient d'aliments pour animaux, les principes soulignés dans ces orientations peuvent être appliqués à l'approche des éléments de preuve pour l'évaluation de l'ADME d'une ou de plusieurs entités constituanes.

L'approche fondée sur le poids de la preuve vise à prendre en compte toutes les informations disponibles sur les caractéristiques de l'ADME et toxicologiques de la ou des entités constituanes à partir d'études/informations pertinentes.

4.1.1 Évaluation par lecture croisée

Si aucune information n'est disponible sur une entité constituante spécifique, une autre méthode peut être utilisée, au cas par cas, à savoir l'évaluation par lecture croisée (également connue sous le nom d'évaluation par rapprochement). L'évaluation par lecture croisée implique l'utilisation d'informations du domaine public (par exemple, la littérature scientifique [les "informations de base"] sur des substances analogues [la "substance de référence"] dont la structure et les caractéristiques physiques et chimiques sont similaires), afin d'estimer les propriétés et le comportement potentiel de la ou des entités constituanes de l'ingrédient d'aliments pour animaux.²

Les informations croisées devraient fournir des informations sur les paramètres essentiels requis pour l'évaluation de l'ADME de l'(des) entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux, par extrapolation/interpolation et estimation à partir des données disponibles sur

¹ Adapté de Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. EFSA Journal 2017;15(8):4971.

² Adapté de ECHA-17-R-01-EB. Cadre d'évaluation par lecture croisée (RAAF)

les substances de référence. Ces paramètres typiques devraient être sélectionnés sur la base d'un jugement scientifique tenant compte de l'ingrédient d'aliments pour animaux évalué.

La lecture croisée doit couvrir l'évaluation de la substance ou d'un groupe de substances utilisées comme référence. La(les) substance(s) de référence et le(s) paramètre(s) d'intérêt sélectionnés, ainsi que l'approche adoptée pour l'évaluation de la lecture croisée, doivent être décrits avec précision et justifiés pour montrer comment la conclusion de la lecture croisée étaye correctement l'hypothèse envisagée.

Si la lecture croisée fournit les informations requises pour l'évaluation de l'ADME de l'entité constituante, le demandeur peut ne pas être tenu de fournir des données supplémentaires. Dans le cas contraire, il est recommandé de procéder à une évaluation plus approfondie à l'aide de modèles *in silico* ou d'études *in vitro* (le cas échéant).

4.1.2 Modèles *in silico*

Les modèles *in silico* tels que les QSAR et la pharmacocinétique sont des modèles informatisés permettant d'estimer qualitativement et quantitativement les propriétés physiques, chimiques et biologiques, ainsi que le devenir environnemental des substances, sur la base des informations disponibles sur leurs structures chimiques. Les modèles sont construits à partir d'informations pertinentes et disponibles sur des substances de référence similaires. Cependant, il est important de considérer que ces modèles peuvent ne pas couvrir toutes les espèces cibles et tous les états physiologiques, étant donné que la plupart des modèles ont été dérivés d'études sur des animaux de laboratoire et/ou des humains.

Pour les modèles *in silico*, il est important d'évaluer l'entité constituante par rapport à une ou plusieurs substances dans le même domaine d'applicabilité. La fiabilité est améliorée par l'utilisation de modèles établis. Des exemples de modèles *in silico* disponibles sont énumérés à l'[annexe II](#).

La sélection d'un modèle *in silico* doit être dûment justifiée. En outre, les résultats de l'évaluation des modèles *in silico* doivent être soigneusement examinés pour s'assurer que les informations obtenues à partir du modèle peuvent satisfaire aux exigences de l'évaluation de l'ADME de l'entité constituante. Les incertitudes liées aux résultats des modèles *in silico* doivent être prises en compte et peuvent être compensées par des informations supplémentaires sur l'entité constituante.

Si la combinaison des modèles croisés et *in silico* fournit suffisamment d'informations pour permettre l'évaluation de l'ADME, le demandeur peut ne pas être tenu de fournir des

informations supplémentaires. Toutefois, si des lacunes ou des incertitudes critiques subsistent après la réalisation de l'évaluation croisée et des modèles *in silico*, des études *in vitro* supplémentaires (le cas échéant) sont recommandées.

Il convient de noter que, si les modèles de lecture croisée et *in vivo* peuvent être utilisés pour remplacer les études *in vitro* et/ou *in vivo*, ils peuvent également servir à fournir des informations supplémentaires pour évaluer les résultats des études *in vitro* et/ou *in vivo*.

4.1.3 Études *in vitro*

Divers systèmes d'essais *in vitro* (annexe III) ont été publiés et pourraient être utilisés dans l'évaluation de l'ADME de l'entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux. Ces systèmes d'essai peuvent contribuer à l'évaluation de

- la digestion de l'entité constituante (ou des entités constituantes) de l'ingrédient d'aliments pour animaux, par exemple :
 - l'étude du liquide gastrique simulé, simulant les propriétés physiques et chimiques du liquide contenu dans l'estomac des animaux, ou
 - l'étude du liquide intestinal simulé, simulant le microbiome et les conditions physiques et chimiques du liquide intestinal, ou
- l'absorption de l'entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux, telle que l'essai de perméabilité Caco2, en utilisant les cellules Caco2 du tractus intestinal des animaux pour simuler l'absorption de l'entité constituante, ou
- le métabolisme de l'entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux après absorption, comme les études sur les hépatocytes primaires, les microsomes hépatiques, la fraction subcellulaire S9, le cytosol, les coupes hépatiques ou les lignées cellulaires entières.

Le choix du ou des systèmes *in vitro* doit être dûment justifié par le requérant afin d'obtenir le niveau d'information nécessaire à l'évaluation de l'ADME.

Toutefois, les protocoles des études *in vitro* susmentionnées n'ont pas encore été normalisés (p. ex. par les organismes de réglementation). Il est donc recommandé, en cas d'utilisation, d'appliquer les bonnes pratiques de laboratoire ³ pertinentes au système d'essai et de justifier correctement la référence au système d'essai choisi.

³ Pour plus de détails, voir les lignes directrices de l'OCDE n° 286.

La robustesse et la fiabilité des méthodes *in vitro* peuvent accélérer leur utilisation pour les tests de dépistage précoce.

Si les résultats des études *in vitro*, en combinaison avec les modèles de lecture croisée et *in silico* (le cas échéant), fournissent suffisamment d'informations nécessaires à la réalisation de l'évaluation de l'ADME, il se peut que le demandeur ne soit pas tenu de fournir des informations supplémentaires. Toutefois, si des lacunes ou des incertitudes critiques subsistent dans les données, des études *in vivo* peuvent être requises.

4.2 Études *in vivo*

Dans l'approche par étapes recommandée dans le document d'orientation, les études *in vivo* devraient être la dernière étape envisagée lorsque les informations critiques requises pour l'évaluation de l'ADME de l'(des) entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux ne peuvent pas être suffisamment fournies par la lecture croisée, les modèles *in silico* ou les études *in vitro*. L'objectif des études de l'ADME *in vivo* dans l'évaluation de la sécurité d'un ingrédient d'aliments pour animaux dans le contexte de la sécurité des consommateurs est de générer des données sur la quantité et la nature des résidus présentant un intérêt toxicologique dans les produits comestibles issus d'animaux nourris avec l'ingrédient d'aliments pour animaux ou son(ses) entité(s) constituante(s).

Il est donc préférable de fournir l'ingrédient d'aliments pour animaux ou son(ses) entité(s) constituante(s) par voie orale, afin de déterminer correctement les propriétés de l'ADME de la(des) entité(s) constituante(s) chez l'espèce cible concernée. Les applications intraveineuses peuvent fournir des informations sur la toxicocinétique de l'entité constituante et peuvent être utilisées si le demandeur le justifie correctement.

La directive n° 46 de la Commission internationale d'harmonisation vétérinaire (VICH) fournit un cadre pour les tests de métabolisme et de résidus. Cependant, pour caractériser de manière adéquate le(s) résidu(s) concerné(s), il est important que la conception des études reste flexible.

Si la production d'une entité constituante radiomarquée n'est pas possible (p. ex. extraits de plantes) et/ou si cela est scientifiquement justifié (p. ex. si l'entité constituante n'est pas métabolisée ou si le(s) métabolite(s) peut(vent) être quantifié(s) autrement), il convient d'envisager en premier lieu des études n'utilisant pas de substances radiomarquées.

Dans d'autres cas, si nécessaire, les études sur le métabolisme devraient être réalisées à l'aide de substances correctement radiomarquées ⁴ de(s) l'entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux qui posent un problème toxicologique pour le consommateur.

Dans ce cas, la(les) entité(s) constituante(s) radiomarquée(s) sont données aux espèces cibles dans des aliments pour animaux ou dans de l'eau, conformément à la dose maximale d'utilisation prévue pour l'ingrédient d'aliments pour animaux. Étant donné que les études de l'ADME visent à évaluer le devenir des substances radiomarquées et non leur toxicocinétique, il est recommandé d'utiliser une seule administration orale. En outre, des études de l'ADME peuvent être envisagées sur des animaux de laboratoire, si les similitudes physiologiques des animaux de laboratoire avec les espèces cibles peuvent être justifiées sur la base des informations disponibles dans les niveaux inférieurs et les études de métabolisme *in vitro*.

Les produits comestibles sont collectés à différents moments de l'étude, afin de mesurer la concentration de l'entité constituante et/ou de ses métabolites en fonction du temps, mesurée en tant que radioactivité totale dans le produit comestible concerné ou quantifiée à l'aide d'une méthode d'analyse validée (document d'orientation de l'ICCF sur les méthodes d'analyse⁵). Un nombre suffisant de produits comestibles de contrôle et d'essai devrait être collecté pour permettre l'utilisation des méthodes analytiques correspondantes.

Bien que les excréments et le sang ne soient généralement pas prélevés dans les études de résidus *in vivo*, l'analyse de ces échantillons peut fournir des informations utiles, notamment pour:

1. Estimer le bilan de masse de la radioactivité, soutenant la qualité de l'étude,
2. Obtenir des informations sur les métabolites présents dans les excréments, en vue d'une utilisation ultérieure dans la réalisation de l'évaluation des risques environnementaux (document d'orientation de l'ICCF sur l'approche de l'évaluation du risque environnemental des ingrédients d'aliments pour animaux et le document d'orientation de l'ICCF sur l'évaluation du risque environnemental des ingrédients d'aliments pour animaux [phase 2]⁵) et dans le sang.

Suite à l'évaluation de la concentration du ou des métabolites dans les produits comestibles, il est recommandé de caractériser et d'identifier la structure des principaux métabolites (c'est-à-dire ceux dont la concentration est supérieure à 100 µg/kg de base humide

⁴ Le radio marqueur doit permettre de suivre la radioactivité de tous les métabolites concernés.

⁵ En cours d'élaboration au moment de la rédaction de ce document d'orientation.

ou qui représentent plus de 10 % du résidu total). Une évaluation des résidus non extractibles peut justifier le rejet de certains résidus, car les résidus non extractibles résultent généralement de l'incorporation de petits fragments de l'entité constituante ou de ses métabolites dans des molécules naturelles et ne sont pas significatifs.

La détermination d'un résidu marqueur (c'est-à-dire un métabolite qui peut être analysé et qui a une relation directe avec la quantité totale de métabolites) est recommandée pour permettre l'évaluation de l'exposition du consommateur aux métabolites de l'entité constituante. L'exposition au résidu marqueur est calculée sur la base des résultats d'une étude sur les résidus de marqueurs réalisée avec l'entité constituante non étiquetée et peut ensuite être comparée au POD prédéterminé.

5. INTERPRÉTATION DES INFORMATIONS

Pour chaque étape de l'approche par étapes de l'ADME, l'objectif des informations collectées doit être interprété de manière à permettre d'évaluer:

- Pour la lecture croisée
 - Les informations recueillies pour l'ADME d'une (ou de plusieurs) substance(s) analogue(s).
 - L'applicabilité de ces informations pour l'ingrédient d'aliments pour animaux.
- Pour les modèles *in silico*
 - Les informations fournies par le(s) modèle(s) *in silico* concernant l'ADME de la ou des entité(s) constituante(s) de l'ingrédient d'aliments pour animaux, compte tenu de la méthodologie utilisée pour l'évaluation.
 - La présence et la concentration potentielles de l'entité constituante et de ses métabolites présentant un intérêt toxicologique lorsque l'ingrédient de l'aliment pour animaux est inclus dans la ration de l'espèce cible.
- Pour les études *in vitro*
 - Les informations fournies sur la caractérisation et la concentration de l'entité constituante et de son (ses) métabolite(s) de l'entité constituante de l'ingrédient d'aliments pour animaux dans les études *in vitro* pertinentes utilisées.
 - Le potentiel d'extrapolation des résultats obtenus aux animaux de laboratoire et/ou à l'espèce cible.
- Pour les études *in vivo*
 - Identification, caractérisation et concentration de l'entité constituante et de son (ses) métabolite(s) résultant des conditions d'utilisation proposées de l'ingrédient d'aliments pour animaux.

- Évaluation de la pertinence toxicologique du ou des métabolites analysés dans les produits comestibles concernés.

et interprétées pour parvenir aux conclusions suivantes :

- Pour la lecture croisée
 - Conclusion relative à la présence potentielle de l'entité constituante et de son ou ses métabolites présentant un risque toxicologique dans les produits comestibles des espèces cibles nourries avec l'ingrédient d'aliments pour animaux :
 - Si la conclusion permet de considérer que le niveau d'exposition est faible par rapport au POD et/ou que les préoccupations toxicologiques sont limitées, aucune autre évaluation n'est nécessaire.
 - Si ce n'est pas le cas, il est recommandé de passer à l'étape suivante de l'approche.
- Pour l'évaluation des modèles *in silico*
 - Conclusion relative à la présence potentielle de l'entité constituante et de son ou ses métabolites présentant un risque toxicologique dans les produits comestibles des espèces cibles nourries avec l'ingrédient d'aliments pour animaux :
 - Si le niveau d'exposition est faible et/ou le risque toxicologique limité, aucune autre évaluation n'est nécessaire.
 - Si ce n'est pas le cas, il est recommandé de passer à l'étape suivante de l'approche.
- Pour les études *in vitro*
 - Conclusion concernant la présence potentielle de l'entité constituante et de son (ses) métabolite(s) présentant des risques toxicologiques dans les produits comestibles de l'espèce cible nourrie avec l'ingrédient d'aliments pour animaux :
 - Si la conclusion permet de considérer que le niveau d'exposition est faible et/ou que les préoccupations toxicologiques sont limitées, aucune autre évaluation n'est nécessaire.
 - Si ce n'est pas le cas, il est recommandé de passer à l'étape suivante de l'approche.
- Pour les études *in vivo*
 - Comparaison de la concentration de l'entité constituante et de son (ses) métabolite(s) présentant un risque toxicologique avec le POD pertinent, afin de garantir la sécurité de l'ingrédient d'aliments pour animaux pour le consommateur :
 - Si la concentration de l'entité constituante et de ses métabolites est inférieure au POD, en appliquant un facteur d'incertitude approprié, poursuivre l'évaluation des risques de l'ingrédient d'aliments pour animaux,

- Si la concentration de l'entité constituante et de ses métabolites est supérieure au POD, en appliquant un facteur d'incertitude approprié :
 - Modifier les conditions d'utilisation de l'ingrédient d'aliments pour animaux, si possible, afin de réduire l'exposition du consommateur et d'obtenir une quantité sûre du ou des métabolites présentant un intérêt toxicologique (par exemple, réduire le taux d'incorporation, proposer un délai d'attente),
 - Dans le cas contraire, évaluez la possibilité d'arrêter l'utilisation de l'ingrédient d'aliments pour animaux.

6. COMMUNICATION DE L'INFORMATION

Pour chaque étape de l'approche ADME, les données et les résultats doivent être rapportés :

- Pour la lecture croisée :
 - Justification de la (des) substance(s) de référence utilisée(s) pour l'analyse, sur la base de la similarité,
 - Approche adoptée pour la recherche documentaire approfondie,
 - Informations recueillies et analysées pour l'évaluation.
- Pour les modèles *in silico* :
 - Justification de la méthodologie utilisée pour l'évaluation,
 - Informations recueillies et analysées pour l'évaluation.
- Pour les études *in vitro* :
 - Justification du (des) modèle(s) utilisé(s) pour l'évaluation,
 - Description et justification du protocole utilisé pour la ou les études,
 - Caractérisation des métabolites obtenus dans le cadre de l'étude ou des études et évaluation de leur innocuité,
 - Méthodes analytiques et leur validation
 - Nombre/quantité de métabolites obtenus.
- Pour les études *in vivo* :
 - Description et justification du protocole utilisé pour l'étude(s),
 - Caractérisation et identification du (des) métabolite(s) principal(aux),
 - Méthodes analytiques et leur validation
 - Concentration du (des) métabolite(s) principal(aux) dans les produits comestibles,
 - Informations sur les propriétés toxicologiques du ou des métabolites.

7. ABRÉVIATIONS

ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
DJA	Dose journalière admissible
LOAEL	Niveau le plus bas d'observation d'un effet néfaste
NOAEL	Niveau sans effet indésirable observé (No Observed Adverse Effect Level)
NOEL	Niveau sans effet observé
POD	Point de départ (point of departure)
QSAR	Relations quantitatives structure-activité
AMT	Apport maximal tolérable

8. BIBLIOGRAPHIE

8.1 Lignes directrices de l'OCDE

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2007) Environment Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 69: Guidance document on the validation of (quantitative structure activity relationship [(Q)SAR] models, 154 pages.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2007) Test Guideline No 503: Metabolism in Livestock, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, 21 pages.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2007) Test Guideline No 505: Residues in Livestock. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, 21 pages.
4. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009) Environment, Health, and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 102: Guidance document for using the OECD (Q)SAR application toolbox to develop chemical categories according to the OECD guidance on grouping of chemicals, 118 pages.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2010) Test Guideline No. 417: Toxicokinetics, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, 20 pages.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2014) Environment, Health, and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 194: Guidance on grouping of chemicals, Second Edition, 141 pages.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2018) OECD Series on testing and assessment No. 286: Guidance Document on good *in vitro* Methods Practices, 206 pages.

8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) QSAR Toolbox software available online - The OECD QSAR Toolbox - OECD.

8.2 Lignes directrices du VICH

9. VICH Guideline No. 46 (MRK) – Metabolism and Residue Kinetics (2011) Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: metabolism study to determine quantity and identify the nature of residues, 13 pages.
10. VICH Guideline No. 47 (MRK) – Metabolism and Residue Kinetics (2011) Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drug in food producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies, 10 pages.
11. VICH Guideline No 48(R) (MRK) – Metabolism and Residue Kinetics (2015) Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods, 16 pages.

8.3 Union européenne

12. Commission Regulation (EC) No 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives – Official Journal of the European Union L133/1 <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/429/2021-03-27> (consolidated version)
13. European Chemicals Agency (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals, 134 pages.
14. European Chemicals Agency (ECHA) (2017) Read-Across Assessment Framework (RAAF), 60 pages.
15. European Food Safety Authority Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to food (ANS) (2012) Guidance for submission for food additive evaluations, EFSA Journal; 10(7):2760, 53 pages. Doi: 10.2903/j.efsa.2012.2076
16. EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Schlatter JR, Silano V, Solecki R, Turck D, Benfenati E, Chaudhry QM, Craig P, Frampton G, Greiner M, Hart A, Hogstrand C, Lambre C, Luttik R, Makowski D, Siani A, Wahlstroem H, Aguilera J, Dorne J-L, Fernandez Dumont A, Hempen M, Valtuena Martinez S, Martino L, Smeraldi C, Terron A, Georgiadis N and Younes M (2017). Scientific Opinion on the guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. EFSA Journal 2017;15(8):4971, 69 pages. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4971>
17. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Products or Substances used in Animal Feed), Rychen G, Aquilina G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos ML, Bories G, Chesson A, Cocconcelli PS, Flachowsky G, Gropp J, Kolar B, Kouba M, Lopez-Alonso M, Lopez Puente S, Mantovani A,

Mayo B, Ramos F, Saarela M, Villa RE, Wallace RJ, Wester P, Anguita M, Dujardin B, Galobart J and Innocenti ML (2017). Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the consumer. EFSA Journal 2017;15(10):5022, 17 pages. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5022>

18. EFSA Scientific Committee, More SJ, Bampidis V, Benford D, Bennekou SH, Bragard C, Halldorsson TU, Hernández-Jerez AF, Kousoumanis K, Naegeli H, Schlatter JR, Silano V, Nielsen SS, Schrenk D, Turck D, Ylunes M, Benfenati E, Castle L, Cedergreen N, Hardy A, Laskowski R, Leblanc JC, Kortenkamp A, Ragas A, Posthuma L, Svendsen C, Solecki R, Testai E, Dujardin B, Kass GEN, Manini P, Jeddi MZ, Dorne J-LCM and Hogstrand C (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health, and ecological exposure to multiple chemicals. EFSA Journal 2019;17(3):5634, 77 pages. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Official Journal of the European Union L276/33. <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26> (versions consolidées).

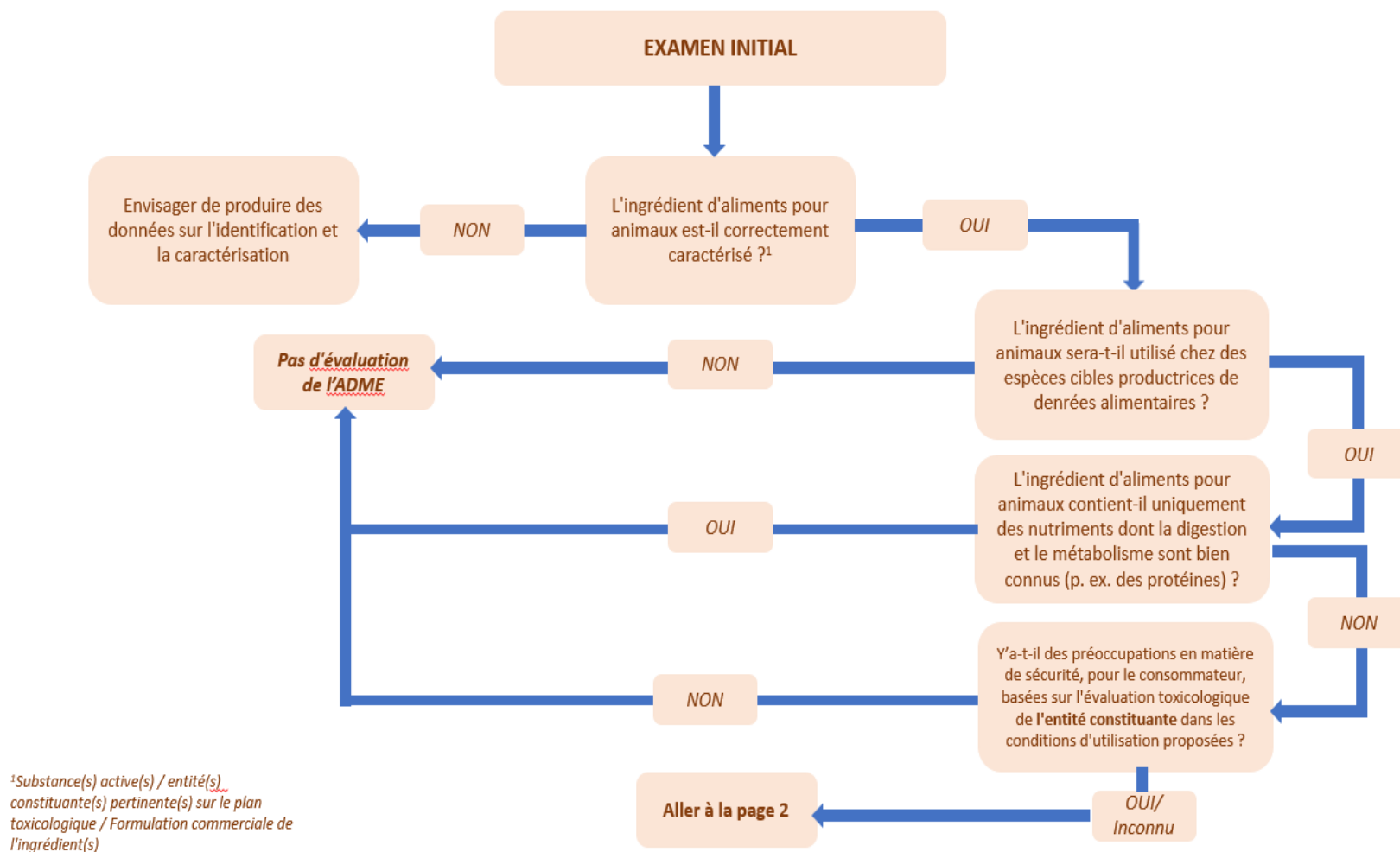
8.4 États-Unis d'Amérique

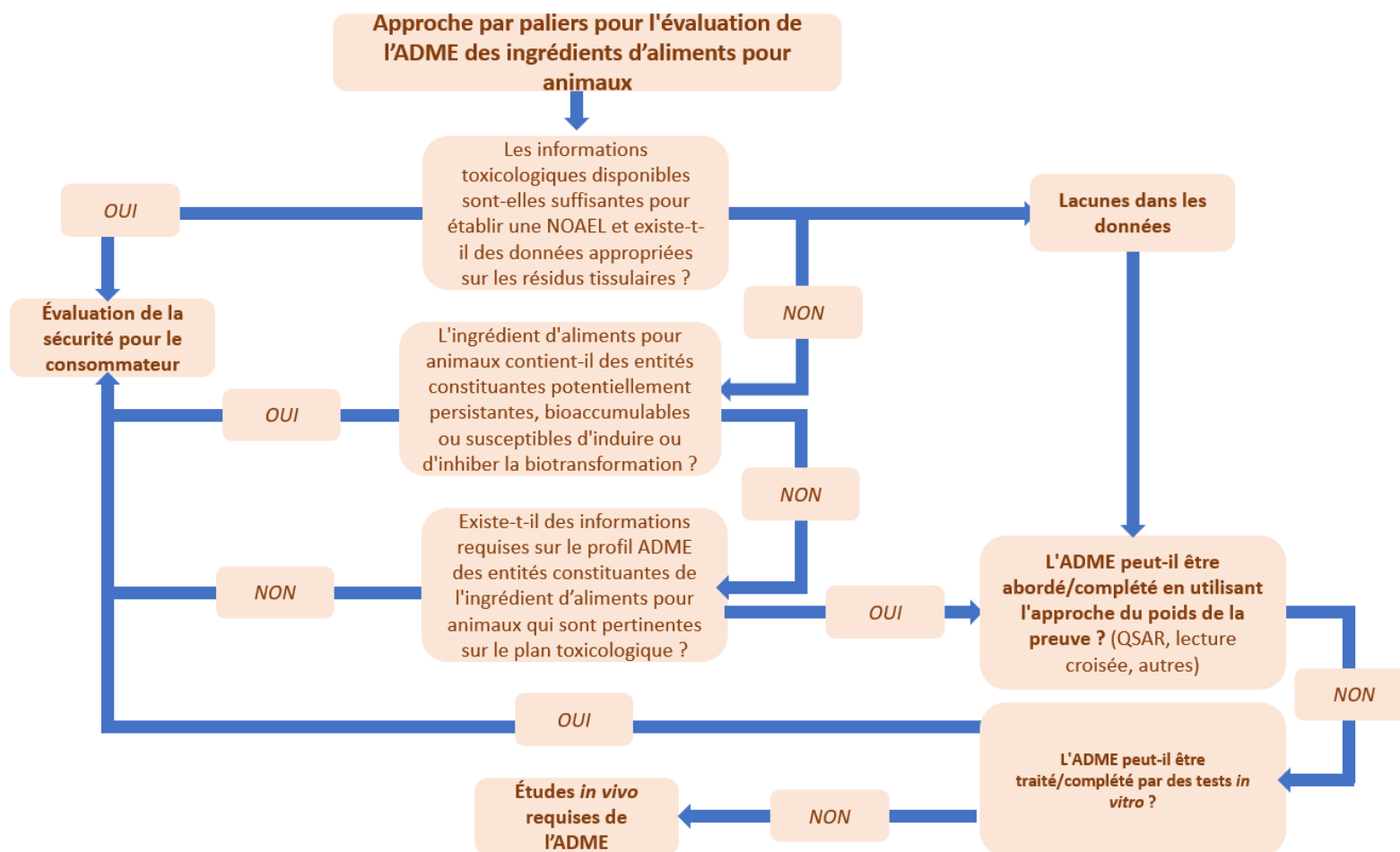
20. Guidance for Industry #205 (US FDA): Studies to Evaluate the Metabolism and Residue Kinetics of veterinary Drugs in Food-producing Animals: Metabolism Studies to Determine the Quantity and Identify the Nature of Residues (MRK).
21. Benchmark Dose Technical Guidance (US EPA); Risk Assessment Forum June 2012, 99 pages.

8.5 Littérature

22. Knights K.M., Stresser D.M., Miners J.O., Crespi C.L., 2016 - In Vitro drug metabolism using liver microsomes. Current protocols in pharmacology 74:7.8.1-7.8.24.
23. Madden J.C., Enoch S.J., Paini A., Cronin M. T.D., 2020. A review of in silico tools as alternatives to animal testing: principles resources and applications. Alternatives to Laboratory Animals 48(4) 146-172.
24. Open Systems Pharmacology Suite Manual available online: Introduction - Open Systems Pharmacology (open-systems-pharmacology.org).
25. TIMES (Tissue metabolism simulator) software available online with a licence fee - Software (oasis-lmc.org).

ANNEXE I - ARBRE DE DÉCISION





ANNEXE II - MODÈLES *IN SILICO*

Le présent document d'orientation fournit un résumé des informations disponibles au moment de la publication du présent document d'orientation (tableau 1). D'autres modèles peuvent être développés et utilisés au moment de la préparation du dossier de soumission.

Tableau 1 - Bases de données librement accessibles pour les informations toxicologiques, physiques et chimiques et autres informations pertinentes pour l'évaluation des risques

Base de données	Détails du site web et informations complémentaires
AMBIT	http://cefic-lri.org/ambit/ Développé par l'initiative à long terme du Conseil européen de l'industrie chimique (cefic-lri). Il contient des informations sur plus de 450 000 produits chimiques, y compris les données REACH de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).
Chemspider	http://www.chemspider.com/ Développé par la Royal Society of Chemistry, il fournit des informations sur plus de 83 millions de produits chimiques, en utilisant 275 sources de données : il comprend des liens directs vers d'autres sources pertinentes.
ChemIDplus	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/ Développée par la National Library of Medicine des États-Unis, elle contient des informations relatives à plus de 300 000 structures chimiques, y compris des propriétés physiques et chimiques et des données sur la toxicité.
Tableau de bord de la toxicologie computationnelle	https://comptox.epa.gov/dashboard Hébergé par l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) : dépôt de données concernant actuellement 875 000 produits chimiques : liens vers d'autres sources de données : intégration de données provenant par exemple des initiatives de criblage à haut débit ToxCast/Tox21.
Portail eChem	http://www.echemportal.org Développée en collaboration avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), elle fournit des liens vers des informations préparées pour les examens gouvernementaux des produits chimiques aux niveaux national et international, y compris les soumissions à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) : elle fournit des informations sur l'exposition et l'utilisation.
EMBL-EBI/ChEMBL	https://www.ebi.ac.uk/ https://www.ebi.ac.uk/chemb/

Base de données	Détails du site web et informations complémentaires
	European Molecular Biology Laboratory's European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) : source de données biologiques et biomoléculaires comprenant la base de données ChEMBL de molécules bioactives ayant des propriétés similaires à celles des médicaments (>15 millions de valeurs provenant de >1,8 million de produits chimiques).
OCHEM	https://lochem.eu/home/show.da Base de données chimiques en ligne avec environnement de modélisation : 2,9 millions d'enregistrements pour plus de 600 propriétés, basée sur le principe du wiki.
Boîte à outils QSAR	https://www.qsartoolbox.org/ Développée pour aider à combler les lacunes dans les données sur l'(éco)toxicité : la version 4.4 contient 57 bases de données avec 2,6 millions de points de données pour 92 134 produits chimiques.
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ Base de données chimique ouverte des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis contenant des données sur plus de 102 millions de produits chimiques.
OpenFoodTox 2.0	https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/chemical-hazards-database-openfoodtox Openfoodtox est une compilation d'informations chimiques et toxicologiques sur les substances chimiques évaluées par l'EFSA depuis sa création et incluses dans des avis scientifiques déjà publiés. La base de données représente les données dont disposait l'EFSA au moment de l'évaluation et ne permet pas de savoir si les produits chimiques conviennent ou non à des applications alimentaires en Europe. L'EFSA est propriétaire de cette base de données et de son contenu.
Météore Nexus	https://www.lhasalimited.org/solutions/metabolite-identification-and-analysis/

Source : adapté de Madden et al. 2020

PK-SIM : PK-SIM est un outil accessible au public (<https://www.open-systems-pharmacology.org/>). Cet outil utilise des modèles mathématiques pour étudier les systèmes. Le modèle utilisé agrège et intègre les connaissances existantes dans le but d'analyser systématiquement le comportement des systèmes, de les tester, de générer des hypothèses et de planifier les prochaines étapes expérimentales, le cas échéant. L'approche adoptée par PK-

SIM est choisie et biaisée, car elle se concentre sur des organismes et des sujets d'une pertinence plus large dans la recherche et le développement pharmaceutiques, c'est-à-dire la pharmacologie systémique. Toutefois, certaines facettes de l'outil peuvent être utilisées au-delà de la pharmacologie systémique.

TIMES (tissue metabolism simulator) est un algorithme heuristique utilisé pour générer des cartes métaboliques plausibles à partir d'une bibliothèque complète de réactions de biotransformation et abiotiques. La capacité de TIMES à estimer dans la même interface le métabolisme des produits chimiques et la toxicité résultant de leur activation métabolique est un avantage important de la méthode. Le logiciel est disponible en ligne et nécessite une licence (<https://oasis-lmc.org/products/software.aspx>)

Boîte à outils de l'OCDE : La boîte à outils de l'OCDE est une application logicielle prévue pour combler les lacunes dans les données d'(éco)toxicité nécessaires à l'évaluation des dangers des produits chimiques. Les principales caractéristiques de la boîte à outils sont les suivantes :

- Identification des caractéristiques structurelles pertinentes et du mécanisme ou mode d'action potentiel d'un produit chimique cible,
- Identification d'autres produits chimiques présentant les mêmes caractéristiques structurelles et/ou les mêmes mécanismes ou mode d'action,
- Utilisation de données expérimentales existantes pour combler le(s) manque(s) de données. La boîte à outils est accessible au public. (<https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>).

ANNEXE III - ÉTUDES *IN VITRO*

Le présent document fournit des informations succinctes sur les études *in vitro* de l'ADME bien établies au moment de la publication du présent document d'orientation. D'autres études peuvent être développées et utilisées au moment de la préparation du dossier de soumission.

Études d'absorption

Les modèles de digestion *in vitro* simulent les conditions du tractus gastro-intestinal du bétail (ruminants, non-ruminants) en ajustant la force ionique et le pH, ainsi que l'ajout d'enzymes, de sels biliaires, de contraintes mécaniques et même de réactions de fermentation pour simuler les conditions du côlon (intestin postérieur). Il comprend des études sur le liquide gastrique simulé et le liquide intestinal simulé.

Essais de perméabilité Caco-2 pour le transfert membranaire : Les tests de perméabilité Caco-2 *in vitro* permettent de mesurer la perméabilité d'une substance à travers la barrière intestinale et son potentiel d'interactions avec les transporteurs :

- La lignée cellulaire Caco-2 est dérivée d'un carcinome du côlon humain. Les cellules présentent des caractéristiques qui ressemblent à celles des cellules épithéliales intestinales, telles que la formation d'une monocouche polarisée, une bordure en brosse bien définie sur la surface apicale et des jonctions intercellulaires.
- Ces cellules se différencient spontanément après 14-21 jours d'incubation dans un milieu de culture. La monocouche cellulaire divise les côtés apical et basolatéral de l'absorption. Avec une solution saline équilibrée de Hank comme fluide porteur, l'analyte est introduit sur le côté apical et la fraction absorbée est recueillie sur le côté basolatéral aux intervalles de temps souhaités. Le pourcentage d'analyte absorbé par les cellules Caco-2 est déterminé par des méthodes analytiques.

Études de distribution

Stabilité du sang/plasma : L'essai de stabilité sang/plasma mesure la stabilité des molécules dans le sang/plasma de la souris, du rat et de l'homme (et/ou d'autres espèces). La molécule à évaluer et les témoins (positifs et négatifs) sont incubés avec du sang/plasma pendant une période définie et le pourcentage restant et la demi-vie sont déterminés.

Les tests de liaison aux protéines sont utilisés pour mesurer la distribution dans les tissus. La liaison est évaluée par des méthodes de dialyse à l'équilibre et d'ultrafiltration, qui déterminent la proportion ou le pourcentage de la substance liée aux protéines et libre en solution, car généralement seule la substance non liée est disponible pour la diffusion passive vers les sites extravasculaires ou tissulaires. Il s'agit donc d'un facteur important pour l'efficacité

d'une substance. Plusieurs tests de liaison différents sont reconnus et utilisés en fonction d'exigences spécifiques, p. ex. la liaison au tissu cérébral, la liaison aux protéines plasmatiques, la liaison au sang total, la liaison aux microsomes, le rapport sang/plasma.

Études du métabolisme

La mesure du profil métabolique d'une molécule *in vitro* donne une estimation de sa stabilité et donc de son taux d'élimination par le métabolisme dans l'organisme. Le foie est le site le plus important du métabolisme dans l'organisme. Par conséquent, la clairance hépatique est un paramètre essentiel pour l'évaluation de la stabilité métabolique. Les systèmes de métabolisme *in vitro* comprennent les hépatocytes primaires, les microsomes hépatiques, les coupes hépatiques, la fraction subcellulaire S9, le cytosol, les lignées cellulaires entières, les enzymes recombinantes ou les tissus extrahépatiques, comme décrit ci-dessous.

Les essais sur les microsomes et les essais hépatiques visent à évaluer la stabilité métabolique d'une substance chimique et à estimer les paramètres pharmacocinétiques sous-tendant l'utilisation de la substance. Les microsomes sont généralement utilisés comme source d'enzymes pour la mesure de la stabilité métabolique.

Les hépatocytes primaires (frais ou cryoconservés) contiennent des voies biochimiques fonctionnelles typiques du foie. Par conséquent, les cultures primaires d'hépatocytes contiennent des enzymes et des cofacteurs à des concentrations physiologiques et reproduisent fidèlement le métabolisme de la fraction *in vivo*.

Les microsomes hépatiques sont des fractions subcellulaires utiles pour modéliser la clairance hépatique *in vitro*. Ils contiennent de nombreuses enzymes de métabolisation présentes dans le foie.

La fraction subcellulaire S9 est constituée d'enzymes microsomales et cytosoliques qui aident à comprendre le métabolisme de la fraction chimique *in vivo*. Le système peut être complété par des cofacteurs tels que l'acide glucuronique de diphosphate d'uridine et les voies métaboliques de la phase II de la 3'-PhosphoAdénosine-5'-PhosphoSulfate, telles que la N-acétylation, la méthylation, la cystéine et la liaison par glucuronoconjugaison.

La Solubilité est utilisée pour identifier les enzymes solubles impliquées dans les voies métaboliques de la fraction chimique. Les essais complètent les études microsomales pour évaluer les voies métaboliques de la fraction chimique.

D'autres méthodes telles que les coupes hépatiques et les lignées de cellules entières peuvent également être utilisées.

ANNEXE IV - ÉTUDES *IN VIVO*

Les documents d'orientation suivants peuvent être utilisés lors de la conception d'une étude *in vivo* de l'ADME:

- Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Section 4 : Effets sur la santé. Test n° 417 : Toxicocinétique.
- Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Section 5 : Autres lignes directrices pour les essais. Essai n° 503 : Métabolisme chez le bétail.
- Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Section 5 : Autres lignes directrices pour les essais. Essai n° 505 : Résidus dans le bétail.
- VICH Guidelines No. 46 Études visant à évaluer le métabolisme et la cinétique des résidus de médicaments vétérinaires chez les animaux producteurs d'aliments : étude du métabolisme pour déterminer la quantité et identifier la nature des résidus.
- Document d'orientation de l'EFSA sur la sécurité des additifs pour animaux pour les consommateurs, Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) Journal 2017 :15(10) :5022 www.efsa.europa.eu/efsajournal
- Guidance For Industry #205. Études visant à évaluer le métabolisme et la cinétique des résidus des médicaments vétérinaires chez les animaux producteurs d'aliments : Étude du métabolisme pour déterminer la quantité et identifier la nature des résidus (MRK).

Tableau 2- Liste comparative des paramètres des études ADME in vivo mentionnés dans diverses lignes directrices

Paramètres	OCDE	VICH	EFSA	FDA
Types d'animaux	Jeunes animaux de laboratoire adultes (généralement des rats) 6-10 semaines Poids +/- 20%	Espèces cibles (représentatives) - porcs - mouton - volaille (poules pondeuses pour l'évaluation de la concentration en œufs) - viande bovine ou produits laitiers (produits laitiers nécessaires pour l'évaluation de la concentration du lait)	Espèces cibles	Espèces cibles (représentatives) - porcs (40-80 kg) - ovins (40-60 kg) - volaille (poules pondeuses pour l'évaluation de la concentration en œufs) - viande bovine (250-400 kg) ou produits laitiers (produits laitiers nécessaires pour évaluer la concentration du lait)
Logement	Logement individuel	Logement individuel	Logement individuel	Logement individuel
Nombre d'animaux	≥ 4 animaux par dose (un sexe)	≥ 3 animaux par période d'euthanasie (en fonction du délai d'attente) ≥ 8 vaches avec des productions laitières différentes Poules pondeuses pour permettre la collecte d'au moins 10 œufs	≥ 3 animaux	≥ 3 animaux par période d'euthanasie (en fonction du délai d'attente) ≥ 8 vaches avec des productions laitières différentes Poules pondeuses pour permettre la collecte d'au moins 10 œufs

Paramètres	OCDE	VICH	EFSA	FDA
Dose	Dose la plus élevée en toxicologie et une fraction de cette dose (2 traitements)	Dose maximale prévue utilisée (à l'état d'équilibre)	Dose la plus élevée proposée (dose unique)	Dose maximale prévue utilisée (à l'état d'équilibre)