



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

Avis rapide 17-2011

Concerne: Présence de prednisolone dans l'urine de porcs (dossier Sci Com 2011/29).

Avis approuvé par le Comité scientifique le 16 décembre 2011.

Résumé

La prednisolone est un glucocorticoïde de synthèse ayant des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatoires. L'utilisation de prednisolone n'est pas autorisée chez les porcs. Cependant, plusieurs cas de détection de présence de résidus de prednisolone en faible concentration dans les urines de porcs ont été constatés cette année dans le cadre du plan de contrôle de l'AFSCA. Deux questions sont adressées au Comité scientifique en relation avec ces détections.

Le Comité scientifique constate qu'il n'y a pas d'information dans la littérature scientifique sur la présence éventuelle de résidus de prednisolone chez le porc.

En attendant de pouvoir décider d'une limite d'action, le Comité scientifique recommande que l'AFSCA poursuive ses investigations sur la présence de résidus de prednisolone chez le porc dans le but de rassembler plus d'informations sur la problématique.

Le Comité scientifique recommande de réaliser des recherches scientifiques expérimentales chez le porc dans le but d'étudier l'effet du stress sur la formation endogène éventuelle de prednisolone et son élimination dans l'urine, de même que la possibilité de formation de prednisolone dans l'urine de porc sous l'effet d'enzymes microbiens.

Le Comité scientifique recommande également d'étudier la stabilité de la prednisolone dans les échantillons d'urine sous différentes conditions de conservation.

Summary

Advice 17-2011 of the Scientific Committee of the FASFC on the presence of prednisolone in urine of pigs

Prednisolone is a synthetic glucocorticoid with anti-inflammatory and immuno-modulatory properties. The use of prednisolone is not allowed in pigs. However, several cases of detection of residues of prednisolone in low concentrations in urine of pigs are observed this year in the framework of the control plan of FASFC. Two questions are addressed to the Scientific Committee in relation with these detections.

The Scientific Committee notes that there is no information in the scientific literature on the possible presence of residues of prednisolone in pigs.

While waiting to be able to decide on an action limit, the Scientific Committee recommends that the FASFC continues its investigations on the presence of residues of prednisolone in pigs in order to collect more information on the issue.

The Scientific Committee recommends to carry out experimental scientific research in pigs in order to study the effect of stress on the possible endogenous formation of prednisolone and

its elimination in urine as well as the possibility of formation of prednisolone in the urine of pigs under the effect of microbial enzymes.
The Scientific Committee recommends also to study the stability of prednisolone in urine samples in different storage conditions conservation.

Mots clés

Glucocorticoïde, Prednisolone, porcs, urine

1. Termes de référence

1.1. Questions

Les questions suivantes ont été adressées au Comité scientifique :

- *Quelle est la teneur maximale de prednisolone d'origine naturelle que l'on peut retrouver dans les urines de porcs ?*
- *Y a-t-il des différences entre catégories de porcins (truies, porcs à l'engrais, ...) ?*

1.2. Contexte législatif

Directive 96/23/CE du Conseil, du 29 avril 1996, relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits et abrogeant les directives 85/358/CEE et 86/469/CEE et les décisions 89/187/CEE et 91/664/CEE

Vu les discussions durant la réunion de groupe de travail du 14 novembre 2011 et la séance plénière du 18 novembre et du 16 décembre 2011 et la consultation électronique du 1^{er} décembre 2011,

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

2. Introduction

L'utilisation de prednisolone n'est pas autorisée chez les porcs. Cependant, plusieurs cas de présence de résidus de prednisolone dans les urines de porcs ont été constatés cette année (23 cas contre un seul cas rapporté en 2010) dans le cadre du plan de contrôle de l'AFSCA. Les échantillons d'urine de porcs ont été prélevés à l'abattoir. Deux cas sont décrits plus en détail.

Cas 1: La présence de résidus de prednisolone est détectée à une concentration de 5 ppb dans un échantillon d'urine prélevé à l'abattoir dans le cadre du plan de contrôle. L'analyse de l'échantillonnage suspect (échantillons animaux, d'aliments et de matériel) en matière de résidus dans l'exploitation concernée s'avère conforme. La contre-analyse de l'échantillon d'urine confirme la présence de résidus de prednisolone (2,4 ppb).

Cas 2: La présence de résidus de prednisolone est détectée à une concentration de 8,5 ppb dans un échantillon d'urine prélevé à l'abattoir dans le cadre du plan de contrôle. L'analyse de l'échantillonnage suspect en matière de résidus dans l'exploitation concernée s'avère conforme. La contre-analyse de l'échantillon d'urine confirme la présence de résidus de prednisolone (2,1 ppb).

3. Evaluation du risque

3.1. Identification des dangers

La prednisolone (N° CAS 50-24-8) est un glucocorticoïde de synthèse de la famille des corticostéroïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatoires. Sa formule chimique et sa configuration spatiale très proches de celles du cortisol, hormone naturelle, lui confèrent des propriétés anti-inflammatoires.

Les structures stéréochimiques du cortisol et de la prednisolone diffèrent par une double liaison présente en position 1-2 sur le cycle A du squelette de la prednisolone (figure 1). Cette double liaison est absente pour le cortisol.

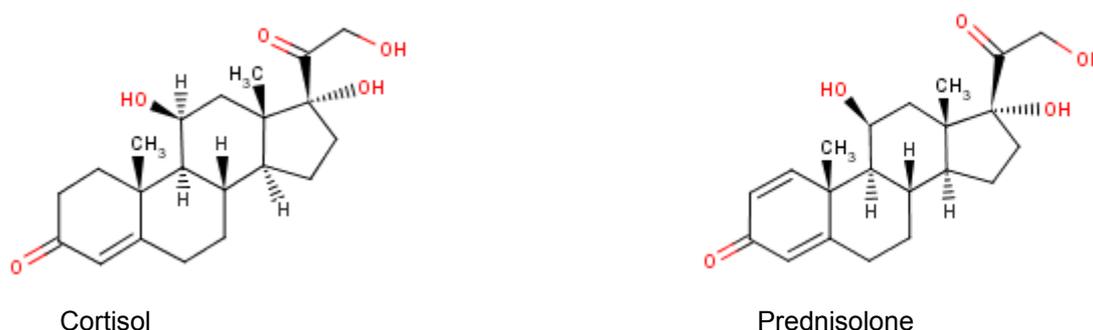


Figure 1 : Formules stéréochimiques du cortisol¹ et de la prednisolone²

La prednisolone est une poudre cristalline blanche de poids moléculaire de 360,44. Les propriétés physiques de la prednisolone sont présentées au tableau 1. La prednisolone est très peu soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool. La prednisolone est aussi connue sous le nom de delta-cortisol ou delta-déhydrocortisol.

Tableau 1: Propriétés physiques de la prednisolone

Propriétés physiques	Valeurs
Point de fusion	235°C
Coefficient de partage octanol/eau (log Kow)	1,62
Solubilité dans l'eau	2,23 10 ² mg/l dans l'eau à 25°C
Pression de vapeur	1,18 10 ⁻¹³ mm Hg à 25°C
Constante d'Henry	2,71 10 ⁻⁸ à 25°C

Données toxicologiques

Les valeurs de concentration inhibitrice (IC₅₀) ont été déterminées pour plusieurs paramètres pharmacodynamiques chez l'homme. La valeur IC₅₀ la plus basse a été obtenue pour la suppression de cortisol 10,26 +/- 3,83 ng/ml, correspondant à une dose d'environ 2160 µg/jour (EMEA, 2000).

La LD50 orale aigue pour la prednisolone est de 1680 mg/kg chez les souris suisses mâles et femelles (EMEA, 2000).

3.2. Caractérisation des dangers

Une dose journalière acceptable (Acceptable Daily Intake, ADI) de 0,0002 mg/kg poids corporel (0,012 mg/personne) a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 à partir de la NOEL de 20 µg/kg poids corporel/jour établie pour l'induction d'activité tyrosine aminotransferase chez le rat (EMEA, 2000).

¹ http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050237&formatType=_3D

² http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050248&formatType=_3D

4. Avis

Le Comité scientifique constate que dans les deux cas décrits, la variation analytique entre le résultat de la première analyse et le résultat de la contre-analyse est importante. Le temps écoulé entre la première analyse et la contre-analyse est assez long (environ 3-5 mois). Il y a une diminution de la concentration en prednisolone entre la première et la deuxième analyse qui pourrait être liée à une dégradation de l'échantillon, ou au fait que l'analyse est effectuée dans un autre laboratoire, ou pour toute autre raison inconnue à ce jour. Il est également remarqué que les concentrations mentionnées dans les deux cas décrits sont des concentrations estimées (à partir d'une méthode semi-quantitative).

Le Comité scientifique constate qu'il n'y a pas d'information dans la littérature sur la présence éventuelle de prednisolone chez le porc. Les informations trouvées dans la littérature concernent uniquement la présence de prednisolone chez les bovins. Plusieurs articles scientifiques ont été publiés par des laboratoires italiens en relation avec l'excrétion de prednisolone dans les urines de bovins. Le laboratoire de référence de l'Union Européenne n'a pas d'information sur la présence de prednisolone chez les porcs.

Le Comité scientifique dispose de peu d'éléments scientifiques pour pouvoir répondre aux questions.

Synthèse de la prednisolone

Le cortisol (hormone naturelle) peut être déshydrogéné en prednisolone par voie microbiologique. La prednisolone commerciale est préparée par une méthode microbiologique (Capek *et al.*, 1961; Goetschel & Bar, 1991; Kaul & Mattiasson, 1994; Adham *et al.*, 2003; Naim *et al.*, 2003; El-Hady & El-Rehim, 2004).

Une multitude d'hormones sont impliquées dans la réponse au stress (ex. ACTH, glucocorticoïdes, catecholamines, prolactine, ...). De nombreuses publications ont montré que la production de glucocorticoïdes est augmentée dans certains états physiologiques (Möstl *et al.*, 2002; Hickey *et al.*, 2003, ...). La concentration en cortisol dans le sang est largement utilisée comme indicateur du stress (Möstl *et al.*, 2002). Les concentrations en cortisol dans le sérum sont souvent utilisées pour évaluer le stress, bien que la variabilité des valeurs relevées soit très grande (Saco *et al.*, 2008). On parle de sécrétion pulsatile. La mesure de glucocorticoïdes fécaux permet un monitoring non invasif du stress des animaux (Morrow *et al.*, 2002; Lexen *et al.*, 2008). Jusqu'en 2002, aucun système n'avait été développé pour mesurer les métabolites fécaux du cortisol en routine chez le porc. La raison peut être le long temps de passage des métabolites dans l'intestin, et par conséquent, un temps étendu pour la conversion bactérienne (Möstl & Palme, 2002). Le métabolisme et l'excrétion des glucocorticoïdes sont présentés à la figure 2.

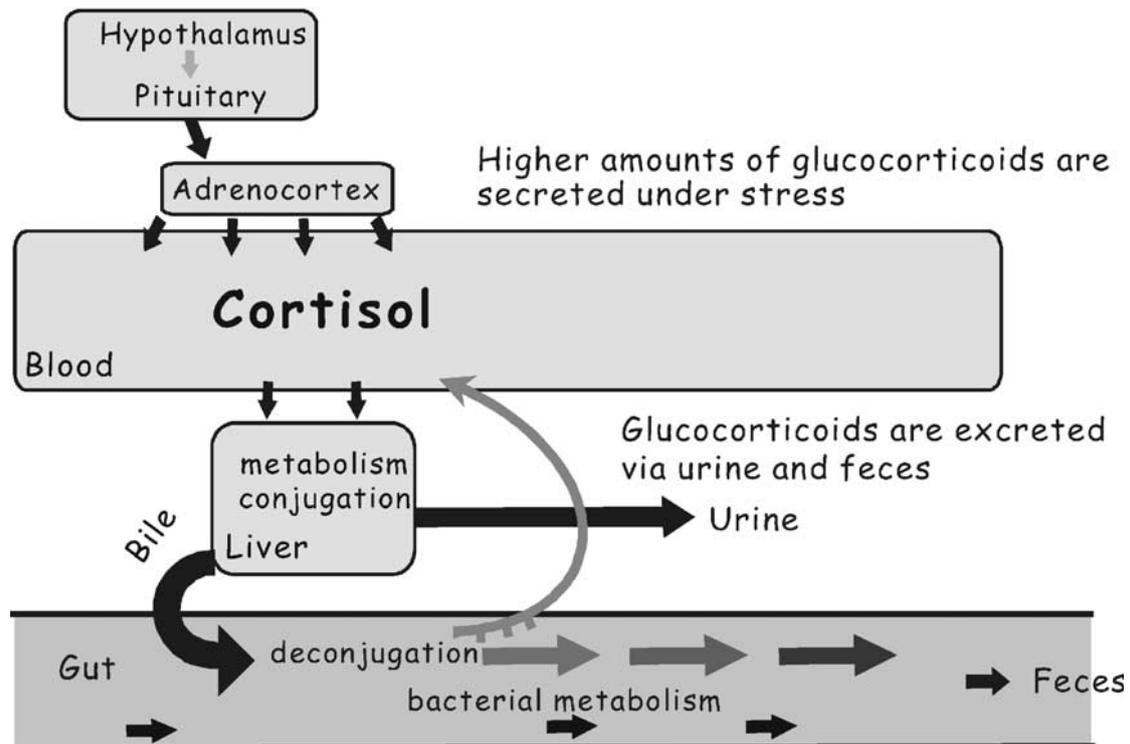


Figure 2: Schéma de sécrétion, métabolisme et excrétion des glucocorticoïdes (Möstl & Palm, 2002)

Les glucocorticostéroïdes endogènes cortisol (aussi connu sous le nom de hydrocortisone) et cortisone ont une structure 3-oxo-4-ene (figure 3). Cet élément structural est une cible possible de l'enzyme Δ^1 -steroid dehydrogenase (SDH) pour la 1,2-désydrogénation (figure 3). Le produit résultant de la transformation de cortisol et cortisone sont respectivement la prednisolone et la prednisone (Bredhöft *et al.*, 2010).

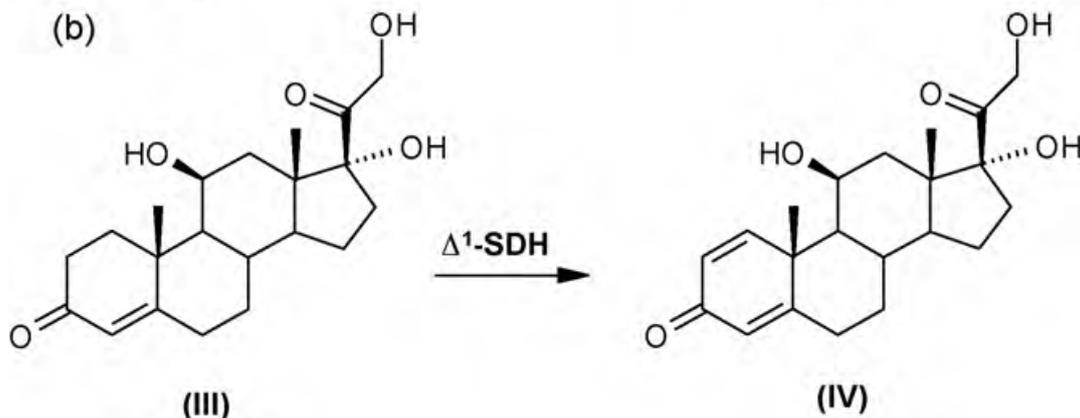


Figure 3 : Conversion microbienne de stéroïdes par Δ^1 -SDH : transformation of cortisol (III) to prednisolone (IV) (source: Bredhöft *et al.*, 2010)

Plusieurs espèces de micro-organismes contiennent l'enzyme Δ^1 -SDH (Bredhöft *et al.*, 2010). Des expérimentations *in vitro* avec la bactérie *Rhodococcus erythropolis* ont montré un taux élevé de formation de prednisolone et prednisone à partir de cortisol et cortisone après incubation à 30°C pendant 24h. La transformation enzymatique en utilisant *Artobacter simplex* est communément employée pour la production industrielle de prednisolone (Bredhöft *et al.*, 2010).

L'investigation sur l'origine de la prednisolone dans l'urine de bovins fait l'objet de publications scientifiques (Pompa *et al.*, 2011; Ferranti *et al.*, 2011, ...).

Dans le cadre d'un monitoring effectué en Italie en 2008, un grand nombre d'échantillons d'urines de bovins prélevés à l'abattoir contenaient de la prednisolone tandis que les échantillons d'urines prélevés à la ferme ne montraient pas de trace de la présence de prednisolone. Pompa *et al.* (2011) ont émis l'hypothèse que le stress provoqué par le transport avant abattage serait la cause de la présence de prednisolone. Le stress augmente aussi les niveaux de cortisol et ses métabolites chez les bovins.

Une hypothèse émise pour expliquer la présence de résidus de prednisolone dans les urines de bovins est la conversion endogène de cortisol en prednisolone par des enzymes ou microorganismes (Ferranti *et al.*, 2011; Pompa *et al.*, 2011).

Plus de 700 échantillons d'urines de patients hospitalisés et d'athlètes ont été investigués sur la transformation microbienne du cortisol en prednisolone (Bredhöft *et al.*, 2010). Aucun de ces échantillons ne contenait des germes avec une activité de 1,2 déshydrogénase.

Il est remarqué que dans un article récent (Cannizzo *et al.*, 2011), les auteurs ne sont pas de cet avis. Ils concluent que l'absence de résidus de prednisolone dans l'urine du groupe contrôle supporte la théorie que l'origine de cette molécule est fondamentalement exogène, du moins pour cette catégorie de bovins maintenus sous des conditions de non stress. De plus, Cannizzo *et al.* (2011) ont remarqué qu'il n'y a pas de modifications histologiques (atrophie du thymus) chez les veaux après traitement à la prednisolone. Ces découvertes révèlent que la détection de traitements illégaux avec ce médicament est difficile.

La contamination bactérienne pourrait expliquer la formation de prednisolone chez les bovins. Différentes espèces de bactéries peuvent induire la formation de prednisolone à partir de cortisol. Il s'agit surtout de bactéries du sol et non de bactéries typiques de l'intestin. Cependant, le prélèvement de l'échantillon se fait à l'abattoir au niveau de la vessie et le risque de contamination bactérienne de l'échantillon est faible.

De plus, la présence d'enzymes déshydrogénases est requise pour la formation de prednisolone au départ de cortisol. Le pH de l'urine peut aussi avoir une importance.

En outre, il faut être très prudent quand on compare les espèces. En absence de données scientifiques, la pharmacocinétique des glucocorticoïdes (prednisolone) chez le porc ne peut pas être comparée à celle chez le bovin.

Usage de la prednisolone

La prednisolone possède des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatoires (Rochongar *et al.*, 2004). Ces effets sont similaires à ceux d'autres corticostéroïdes comme la triamcinolone, la méthylprednisolone, la prednisone et la dexaméthasone. Ces corticostéroïdes de synthèse miment l'action du cortisol (hydrocortisone), corticostéroïde naturel produit par la glande surrénale.

Les corticostéroïdes, et la prednisolone en particulier, ont comme indication en médecine vétérinaire:

- le traitement symptomatique des maladies dans lesquelles des processus immunitaires ou inflammatoires, aigus ou chroniques, sont en cause,
- l'immunosuppression,
- l'insuffisance surrénalienne.

Dans l'union Européenne, certains corticostéroïdes sont permis pour un usage thérapeutique chez les bovins. La prednisolone est autorisée chez les bovins pour le traitement local des mammites (EMA, 2000). Une limite maximale de résidus de 6 ppb est fixée dans le lait (Règlement (UE) n° 37/2010).

La prednisolone succinate est autorisée chez les bovins pour traiter les animaux lorsqu'on cherche une activité glucocorticoïde et/ou anti-inflammatoire rapide et puissante. Une limite

maximale de résidus est fixée chez les bovins pour la graisse (4 µg/kg), le foie (10 µg/kg), les reins (10 µg/kg) et la viande (4 µg/kg) (Règlement (UE) n° 37/2010).

La prednisolone est également autorisée chez les animaux domestiques.

En marge de leurs propriétés anti-inflammatoires, les corticostéroïdes sont considérés comme des inhibiteurs de croissance. Cependant, la pratique nous indique que de faibles doses de corticostéroïdes favorisent la prise de poids des animaux. Potentialisation de l'action des β-agonistes, réduction de l'indice de consommation, augmentation de la rétention d'eau et de graisse dans les tissus sont autant d'arguments invoqués pour expliquer cet effet positif sur la croissance du bétail (Negriolli, 1997).

D'après Cannizzo *et al.* (2011), la prednisolone et la dexaméthasone sont utilisées à des faibles doses chez les bovins dans le but d'améliorer les qualités de la carcasse et de la viande et de diminuer le ratio de conversion alimentaire.

La prednisolone est utilisée en injection dans des situations de stress respiratoire chez les veaux. La demie-vie de la prednisolone chez le porc est courte (moins de 1 heure (Frey *et al.*, 1988)) contrairement à la dexaméthasone qui a une demie-vie plus longue (3 semaines). Ce qui signifie que l'effet pharmacodynamique de la prednisolone chez le porc sera fortement réduit après environ 5 heures. Pour que la prednisolone puisse avoir un effet chez le porc, il faudrait l'ajouter à l'aliment. Le traitement individuel de prednisolone par injection dans un but zootechnique aurait peu de sens chez le porc.

Situation dans les autres états membres

Le Comité scientifique se demande si la situation est la même dans tous les états membres de l'Union Européenne. Pour répondre à cette question, il a demandé des informations sur les recherches effectuées dans les autres états membres sur la présence de prednisolone chez les porcs. Il ressort que la prednisolone n'est pas analysée dans tous les états membres de l'Union Européenne. La présence de résidus de prednisolone chez le porc a été rapportée par deux états membres en 2010 (Draft EFSA report).

Limite d'action

Actuellement la limite d'action de la prednisolone dans l'urine est arbitrairement fixée à 2 ppb. Cette limite n'a pas de base scientifique mais doit plutôt être considérée comme une MRPL (Minimum Required Performance Limit), limite que les laboratoires doivent atteindre pour la détection de substances interdites.

La présence de prednisolone chez les bovins a déjà fait l'objet de discussions. Lors de la dernière réunion des laboratoires de référence de l'Union Européenne (European Union Reference Laboratories – EURLs, anciennement CRL's pour Community Reference Laboratories) (novembre 2011), il y a eu un consensus pour admettre une limite de 5 ppb pour la présence de prednisolone dans l'urine des bovins. Cette limite a été établie sur base des articles à propos de la possible origine endogène de prednisolone et sur base des résultats d'analyses de plusieurs échantillons de différents états membres de l'Union Européenne.

Le Comité scientifique estime cependant qu'il ne peut pas donner d'avis sur une limite d'action pour la présence de résidus de prednisolone dans l'urine de porc dans la mesure où il n'y a, à ce jour, aucune information scientifique dans le domaine chez le porc et ce afin d'éviter de couvrir un éventuel usage illégal.

Le Comité scientifique estime que les échantillons d'urines de porcs contenant des résidus de prednisolone doivent être considérés comme non conformes d'un point de vue analytique et qu'il faut être prudent dans l'application d'actions inhérentes au statut H. Il est important de

pouvoir continuer à investiguer dans l'exploitation sur les autres animaux, les aliments et le matériel.

5. Conclusions

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, le Comité scientifique ne dispose pas d'information à propos de la possible transformation endogène du cortisol en prednisolone chez le porc.

Il n'y a pas assez de connaissances scientifiques à ce stade pour apporter une réponse aux questions posées.

Il n'y a pas de base scientifique pour fixer la limite d'action arbitrairement à 5 ppb comme chez les bovins.

La présence de résidus de prednisolone chez le porc a été rapportée par deux états membres en 2010 (Draft EFSA report).

6. Recommandations

Le Comité scientifique recommande d'effectuer des analyses sur la stabilité de la prednisolone dans les échantillons d'urine et sur l'effet de la conservation.

Le Comité scientifique recommande que l'AFSCA poursuive ses investigations sur la présence de prednisolone chez le porc dans le but de rassembler plus d'informations sur la problématique.

Le Comité scientifique recommande de réaliser une étude scientifique chez le porc dans le but d'étudier l'effet du stress sur l'éventuelle formation endogène de prednisolone et son élimination dans l'urine (par exemple en simulant un état de stress par le traitement des animaux à l'ACTH), de même que la possibilité de formation de prednisolone dans l'urine de porc sous l'effet d'enzymes microbiens.

Le Comité scientifique estime qu'il serait opportun de traiter de façon plus générale la problématique des faibles doses de résidus des substances interdites pouvant avoir une interaction avec des substances d'origine endogène.

Pour le Comité scientifique,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert.
Président

Bruxelles, le 16/12/2011

Références

- Adham N. Z., El Hady A.A., Naim N. 2003. Biochemical studies on the microbial Δ^1 -deshydrogenation of cortisol by *Pseudomonas fluorescens*. *Process Biochemistry*, 28, 897-902.
- Bredehöft M., Baginski R., Parr M.-K., Thevis M., Schänzer W. 2010. Investigations of the microbiota transformation of cortisol to prednisolone in urine samples. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
- Capek A., Hanc O., Kakac B., Tandra M. 1962. Microbial transformation of steroids. XVIII. Deshydrogenation of Cortisone in position 1-2. *Folia Microbiologica* 7, 3, 15.
- Cannizzo F. T., Capra P., Divari S., Ciccotelli V., Biolatti B., Voncenti M. 2011. Effects of low-dose dexamethasone and prednisolone long term administration in beef calf. Chemical and morphological investigation. *Analytica Chimica Acta* 700, 95-104.
- El-Hady A. A., El-Rehim H. A. 2004. Production of prednisolone by *Pseudomonas oleovorans* Cells incorporated into PVP/PEO radiation crosslinked hydrogels. *Journal of Biomedicine and biotechnology*, 4, 219-226.
- EFSA (European Food Safety Authority); Report for 2010 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. Supporting Publications 201X:XXX. [11 pp.]. Available online: www.efsa.europa.eu
- EMA, 2000. Prednisolone (as free alcohol) Committee for veterinary medicinal products. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/062999en.pdf>
- Ferranti C., Quadria F. d., Palleschi L., Marchiafava C, Pezzolato M., Bozzetta E., Caramelli M., Draiscia R. 2011. Studies on the presence of natural and synthetic corticosteroids in bovine urine. *Steroids* 76, 616–625.
- Frey B.M., Sieber M., Mettler D., Gänger H., Frey F.J. 1988. Marked interspecies differences between humans and pigs in cyclosporine and prednisolone disposition. *Drug Metab Dispos.*,16(2), 285-9.
- Goetschel R., Bar R., 1991. Dehydrogenation of hydrocortisone by *Arthrobacter simplex* in a liposomal medium. *Enzyme Microb. Technol.*, 13, 245-251.
- Hickey M. C., Drennan M., Earley B. 2003. The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *Journal of animal science*, 81, 2847-2855.
- Kaul R., Mattiasson B. 1994. Biotransformation of hydrocortisone in prednisolone. *Methods in enzymology*, 228, 559-568.
- Lexen E., El-Bahir S.M., Sommerfeld-Stur I., Palme R., Möstl. E. 2008. Monitoring the adrenocortical response to disturbances in sheep by measuring glucocorticoid metabolites in the faeces. *Vet. Med. Austria*, 95, 64-71.
- Morrow C. J., Kolver E. S., Verkerk G. A., Matthews L. R. 2002. Fecal glucocorticoid metabolites as a measure of adrenal activity in dairy cattle. *General and Comparative Endocrinology*, 126, 229-241.
- Möstl E., Maggs J.L., Schrötter G., Besenfelder U., Palme R. 2002. Measurement of Cortisol metabolites in faeces of ruminants. *Veterinary research communications*, 26 (2), 127-139.
- Möstl E., Palme R. 2002. Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal endocrinology*, 23, 67-74.

Naim. N., Adham N. Z., El-Rehim H. A., El-Hady A. A. 2003. Prednisolone production using *Pseudomonas fluorescens* cells immobilized with polymer carrier produced by radiation polymerization. *Process Biochemistry*, 38, 1083-1089.

Negriolli J., André F. (Directeur de thèse). 1997. Etude analytique des corticostéroïdes utilisés dans l'espèce bovine. Nouvelle dérivation utilisant la réaction avec le N,N-diméthylformamide diméthylacétal . Thèse nouveau doctorat. 280 p.

Pompa G., Arioli F., Fracchiolla M. L., Sgoifo Rossi C. A., Bassini A. L., Stella S., Biondi P. A. 2006. Neof ormation of boldenone and related steroids in faeces of veal calves. *Food Additives and Contaminants*, 23(2), 126–132.

Rochcongar P., de Labareyre H., de Lecluse J., Monroche A., Polard-E. 2004. L'utilisation et la prescription des corticoïdes en médecine du sport. *Science et sport*, 19 (3), 145-154.

Saco Y., Fina M., Giménez M., Pato R., Piedrafita J., Bassols A. 2008. Evaluation of serum cortisol, metabolic parameters, acute phase proteins and fecal corticosterone as indicators of stress in cows. *The veterinary journal*, 177, 439-441.

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants:

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

*: experts invités

Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail était composé de:

Membres du Comité scientifique	P. Delahaut (rapporteur), E. Daeseleire, C. Van Peteghem, M.-L. Scippo*
Experts externes	L. Vanhaecke (UGent), P. De Backer (UGent)
Expert invité	M. Van de Wiele (AFSCA)

Cadre juridique de l'avis

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

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

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 9 juin 2011.

Disclaimer

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