

**Avis**  
**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un dossier**  
**de réévaluation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques :**  
**lasalocide sodium pour les poulets d'engraissement et les poulettes de**  
**ponte**

Saisine n° 2000-SA-0018

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 11 février 2000 d'une demande d'avis sur le dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques : lasalocide sodium pour les poulets d'engraissement et les poulettes de ponte dans le cadre de la procédure d'autorisation des additifs de la directive 70/524/CEE modifiée. Selon l'alinéa 2 de l'article 4 de cette directive, il doit être vérifié que la substance ou préparation répond aux conditions de l'article 3A notamment au regard des lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE. Après consultation du Comité d'Experts Spécialisé Alimentation Animale, l'Afssa a émis l'avis suivant.

***Section I : Résumé des données du dossier***

Considérant que le produit est une préparation commerciale contenant 15% de lasalocide sodium, antibiotique ionophore produit par *Streptomyces lasaliensis*, ayant des propriétés anticoccidiennes ;

Considérant qu'il est actuellement autorisé, au niveau européen, dans l'aliment destiné aux poulets de chair et aux poulettes à des doses comprises entre 75 et 125 mg par kilogramme d'aliment composé avec un temps de retrait de 5 jours ;

***Section II : Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif – Méthodes de contrôle***

Considérant que le lasalocide sodium est correctement défini au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques, ainsi que de certaines propriétés pharmacologiques et qu'une méthode de dosage validée permet de le doser dans le produit, les prémélanges et les aliments composés ;

Considérant toutefois que certaines insuffisances sur la stabilité, la pureté et les contre-indications sont notées dans cette section ;

***Section III : Etudes concernant l'efficacité de l'additif***

Considérant que l'effet du lasalocide sodium est coccidiocide sur les sporozoïtes et coccidiostatique sur la réplication des schizontes et par conséquent qu'il agit précocement et doit être présent dès l'excystation ;

Considérant que les études présentées dans le dossier portent sur l'infection expérimentale de poulets par diverses espèces d'*Eimeria*, soit monospécifique, soit avec des mélanges des sept espèces reconnues susceptibles d'infecter le poulet ;

Considérant que les critères retenus pour l'évaluation de l'efficacité du produit consistent en la mesure du gain de poids, de l'indice de conversion, de l'excrétion d'oocystes, des indices lésionnels et de la mortalité ;

Considérant qu'une argumentation est fournie quant à la justification des doses proposées et que la dose de 75 mg de produit par kilogramme d'aliment qui était utilisée auparavant et qui s'avérait suffisante, est, du fait de la croissance accrue des poulets et de leur consommation plus faible d'aliment, aujourd'hui insuffisante ;

Considérant que les études originales portant sur l'efficacité du lasalocide sodium, et ayant servi de base à l'homologation de cet additif chez le poulet ont été largement complétées par des études récentes montrant que l'efficacité du produit est actuellement conservée ;

Considérant qu'une seule étude suggère l'existence de souches résistantes sur le terrain, alors même que de telles souches n'aient pu être obtenues expérimentalement ;

Considérant qu'il apparaît que l'obtention de l'efficacité maximale requiert dans un certain nombre de cas l'application de la dose maximale proposée de 125 mg par kilogramme d'aliment (contrôle des isolats hautement pathogènes) et que l'ensemble des études réalisées permettent de confirmer que la fourchette de concentration proposée de 75-125 mg par kilogramme d'aliment répond bien aux exigences d'efficacité ;

#### ***Section IV : Etudes concernant la sécurité d'emploi de l'additif***

##### ***Etudes sur les espèces cibles***

Considérant qu'une très faible marge de sécurité (facteur de sécurité 2) existe en ce qui concerne l'utilisation du produit à la dose recommandée (125 mg par kilogramme d'aliment) chez le poulet ;

Considérant que l'ensemble des résultats relatif à la sécurité microbiologique montre une tendance du lasalocide sodium à favoriser le portage et l'excrétion salmonellique ; que ces études, parfaitement conduites, bien qu'anciennes ont été réalisées, soit sur des effectifs d'animaux faibles, soit sur des effectifs plus conséquents, mais n'ont donné lieu à aucune analyse statistique des résultats ;

Considérant que malgré l'absence de preuve directe, il est hautement probable que le lasalocide sodium soit largement absorbé par le poulet et excrété principalement par voie biliaire, l'élimination globale (urine plus fèces) étant très rapide ;

Considérant que l'administration répétée de lasalocide sodium conduit à un plateau de concentration sanguine (équilibre métabolique) après 3 jours ;

Considérant que le lasalocide sodium est métabolisé très activement en un nombre important de métabolites fécaux et tissulaires représentant chacun moins de 10% de l'ensemble des métabolites et qu'à l'exception du lasalocide sodium inchangé, aucun métabolite n'a été identifié ;

Considérant que la cinétique d'élimination tissulaire consécutive au retrait du lasalocide sodium indique une phase d'élimination rapide initiale suivie d'une phase de plus grande rémanence de résidus non extractibles, le foie étant le tissu-cible ;

Considérant que le lasalocide sodium inchangé présent en faibles quantités, est éliminé très rapidement des différents tissus dès le retrait de l'additif ;

Considérant que les résidus de lasalocide sodium sont dégradés rapidement *in situ* dans le foie, mais sont stables dans les graisses et que les métabolites libres sont également éliminés rapidement ;

Considérant que les résidus non-extractibles (liés ou correspondant à une réincorporation de fragments carbonés du lasalocide sodium) sont très faiblement biodisponibles ;

Considérant que l'administration du lasalocide sodium à la poulette destinée à la ponte conduit à l'apparition d'une quantité de résidus décelables extrêmement faibles dans les premiers œufs pondus, compte-tenu du délai séparant la fin de l'administration légale de l'additif et le début de la ponte ;

### ***Etudes sur les animaux de laboratoire***

Considérant que l'évaluation de la toxicité du lasalocide sodium a commencé de nombreuses années avant l'entrée en vigueur des règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire, mais que les nombreuses études de toxicité expérimentale produites restent recevables et leurs conclusions peuvent être prises en considération ;

Considérant que le lasalocide sodium, matière active du produit est une substance non génotoxique et non cancérigène, pour laquelle il est possible de fixer, sur la base des données de toxicité subaiguë chez le rat et de toxicité chronique chez le chien, une dose maximale sans effet de 1 mg/kg/j ;

### ***Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain***

Considérant que l'utilisation du lasalocide chez les poulets d'engraissement et les poulettes destinées à la ponte, dans les conditions préconisées par le demandeur, c'est-à-dire en appliquant un temps de retrait de 5 jours de l'additif, conduit à une exposition du consommateur inférieure à la dose journalière admissible de la substance ;

### ***Evaluation de la sécurité pour le manipulateur***

Considérant que le principe actif du produit : le lasalocide sodium, a une limite d'exposition professionnelle interne de 0,1 mg/m<sup>3</sup>, exprimée en moyenne pondérée sur 8 heures, ce qui donne une limite d'exposition professionnelle interne de 0,67 mg/m<sup>3</sup> pour le produit ;

Considérant que lors de situations de surexposition, il n'a été observé que de légères irritations rapidement et totalement réversibles au niveau de la conjonctive, de la

muqueuse respiratoire et de la peau et qu'il n'a jamais été décrit d'allergies ou de signes de toxicité systémique ;

### ***Impact environnemental***

Considérant que les propriétés du lasalocide qui est un agent ionophore pourraient faire craindre un effet écotoxique sur les écosystèmes aquatiques ;

Considérant que les études déjà réalisées sur les organismes aquatiques montrent que le risque d'atteindre des concentrations susceptibles d'entraîner la mort d'un nombre significatif d'individus est hautement improbable dans des conditions normales de pratiques agricoles ;

Considérant que les données qui figurent au dossier et en particulier la rapide dégradation du lasalocide sodium dans le sol permettent de penser qu'aucun impact environnemental durable n'est à redouter même en l'absence d'étude complète de l'impact sur les organismes du sol ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que les éléments scientifiques fournis par le dossier de réévaluation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques : lasalocide sodium pour les poulets d'engraissement et de ponte permettent de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices, sous réserve de présentation des données complémentaires suivantes :

### ***Section II : Identité, caractéristiques et conditions d'emploi de l'additif - Méthodes de contrôle***

#### ***· 2.1.4. Etat physique et taille des particules***

Corriger la valeur du coefficient de mixabilité

#### ***· 2.2.3. Pureté***

Indiquer les teneurs des différents éléments toxiques (Pb, Hg, Cd, As...) et les résultats de contrôle correspondants

Vérifier l'absence de contamination par les mycotoxines du fait de l'utilisation des rafles de maïs dans la préparation de l'additif

#### ***· 2.3.1. Stabilité de l'additif***

Fournir sur une durée d'au moins 2 ans, les résultats d'une étude en cours, basée sur les recommandations du projet de lignes directrices VICH GL du 8 octobre 1988

#### ***· 2.3.1. Stabilité des prémélanges et des aliments au cours du stockage***

Préciser la température du stockage

Vérifier si les pertes moyennes calculées en lasalocide sodium après 1 mois et 3 mois de stockage des prémélanges (respectivement 10 et 13.5%) sont des pertes réelles ou apparentes dues aux imprécisions analytiques

Réaliser de nouveaux essais de stabilité sur des prémélanges et des aliments, qui devront durer au moins 6 mois pour les prémélanges

#### ***· 2.4.2. Contre-indications***

Préciser les substances médicamenteuses qui ne sont pas à utiliser simultanément avec le lasalocide sodium

Préciser la toxicité vis-à-vis des espèces autres que l'espèce cible en particulier pour les équidés.

**Section III : Etudes concernant l'efficacité de l'additif**

Vérifier la possible existence de souches résistantes sur le terrain (bien que l'obtention expérimentale de telles souches n'ait pu aboutir)

**Section IV : Etudes concernant la sécurité d'emploi de l'additif**

1. *Etudes sur les espèces cibles*

1.2. *Etudes microbiologiques de l'additif*

Démontrer statistiquement l'effet du lasalocide, qui peut être modulée selon les doses, 75, 90 et 125 mg par kilogramme d'aliment, sur le portage et l'excrétion salmonellique chez le poulet de chair.

**Martin HIRSCH**