

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux réponses aux questions du Comité scientifique de la nutrition animale de l'Union Européenne, de l'Espagne et de la France transmises sur le dossier de demande d'utilisation de diformiate de potassium en tant que facteur de croissance pour les porcs

LE DIRECTEUR GENERAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 31 octobre 2000 et le 13 novembre 2000 d'une demande d'avis sur les réponses aux questions du Comité scientifique de la nutrition animale de l'Union Européenne, de l'Espagne et de la France transmises sur le dossier de demande d'utilisation de diformiate de potassium en tant que facteur de croissance pour les porcs.

Saisine n° 2000-SA-0071

Ces dossiers sont déposés dans le cadre de la directive du Conseil 70/524/CEE modifiée du 23 novembre 1973 et sont établis selon les lignes directrices de la directive 87/153/CEE modifiée. Le pays rapporteur est le Danemark. Ils constituent les 8^{ème}, 9^{ème} et 10^{ème} dossiers destinés à compléter les dossiers précédents.

L'Afssa a rendu un avis sur le 5^{ème} dossier complémentaire le 9 juin 2000, demandant notamment les résultats de l'étude de cancérogenèse de 104 semaines chez le rat, ainsi que ceux de l'essai de toxicité chronique et de cancérogenèse à 80 semaines sur la souris, en raison de la constance de l'hyperplasie cellulaire des cryptes stomacales observée chez l'animal de laboratoire.

Le 8^{ème} dossier répond à diverses questions concernant les résidus, la consommation d'eau des animaux lors de la supplémentation de la ration avec l'additif, et la détermination du formiate intact dans les aliments. Il fournit les premiers résultats des essais sur la toxicité chronique et l'oncogénéicité du produit chez le rat, à 104 semaines ;

Les 9^{ème} et 10^{ème} dossiers présentent l'ensemble des résultats de ces essais ;

Après consultation du Comité d'Experts Spécialisé Alimentation Animale le 19 décembre 2000, l'Afssa émet l'avis suivant.

Résidus tissulaires de formiate

Considérant que trois tests de tolérance ont été réalisés sur des lots de porcs témoins et supplémentés en diformiate de potassium entre les poids de 25 et 100 kg, et que les teneurs en formiate ont été déterminées dans les tissus comestibles ;

Considérant que les concentrations alimentaires les plus élevées en diformiate de potassium (6 fois la dose proposée par le pétitionnaire) ont permis de mettre en évidence une augmentation de la teneur en formiate dans tous les tissus analysés provenant de porcs abattus 2 à 4 heures après l'ingestion de la ration ; considérant cependant qu'un jeûne de 8 heures a ramené le taux de formiate à sa valeur normale et qu'il est possible d'estimer qu'un délai d'abattage de 24 heures permet d'obtenir une teneur sérique en formiate inférieure à 20 µg/g (seuil de détection de la méthode enzymatique) ;

Considérant que lorsque le diformiate de potassium est apporté à l'animal à des taux correspondant à la dose proposée par le pétitionnaire le formiate n'est pas détecté dans le muscle, la peau et la graisse lorsqu'on utilise un dosage physico-chimique de sensibilité plus grande (limite de détection : 5 µg/g), mais est seulement mesurable dans les reins (9,5 à 12 µg/g) ;

Effets sur la consommation d'eau

Considérant que trois tests de consommation d'eau par des porcelets ont été menés conjointement avec les tests de tolérance sous climat frais (Norvège, été) et chaud (Espagne, été) ;

Considérant qu'il n'a pas été possible de mettre en évidence d'effet significatif du diformiate de potassium sur la consommation d'eau ;

Index rénal

Considérant que l'index rénal, défini par le poids de l'organe divisé par le poids vif de l'animal multiplié par un facteur 100, n'est pas significativement modifié à la dose de diformiate de potassium préconisée par le pétitionnaire, et seulement transitoirement augmenté pour revenir à la normale après 90 jours avec les taux les plus élevés de diformiate de potassium (à 2.4 et 6%) dans un premier essai, et qu'il n'est pas modifié dans le second essai ;

Production de lisier

Considérant que la production de lisier par les animaux recevant du diformiate de potassium est plus élevée que celle des témoins, mais qu'une consommation accrue d'aliments par les animaux traités est notée par ailleurs et peut expliquer cette observation ;

Analyse de routine pour vérifier la teneur en diformiate

Considérant que les méthodes proposées pour vérifier la teneur en diformiate de potassium ont été décrites dans un dossier antérieur ;

Toxicité chronique et oncogénécité

Considérant que les dossiers présentent les résultats des essais de toxicité chronique et de carcinogénécité à 80 semaines chez la souris, et à 104 semaines chez le rat, aux doses de 0, 50, 400 et 2000 mg/kg de poids vif/animal/jour ;

Considérant que les essais envisageaient la mortalité, l'évolution du poids vif, l'observation clinique des animaux, les paramètres hématologiques et urinaires, l'autopsie complète des animaux sacrifiés en fin d'essai, les lésions relevées à l'autopsie, les études histologiques de l'estomac et la recherche de formations tumorales éventuelles ;

Considérant que la totalité des mesures et examens ont été pratiqués selon les bonnes pratiques d'expérimentation ;

Chez la souris

Considérant qu'aucune différence n'a été relevée entre les lots témoin et expérimentaux, si ce n'est une légère hyperplasie de la muqueuse gastrique chez les mâles soumis à la dose de 2000 mg/kg PV/animal/j ;

Chez le rat

Considérant qu'il n'a pas été mis en évidence de différence de mortalité entre les lots, ni de lésion tumorale au niveau stomacal , même à la dose de 2000 mg/kg PV/animal/jour ;

Considérant que seule une diminution de 4% de l'ingestion journalière a été relevée à cette dose mais qu'elle a été sans effet sur le poids final et que seul le gain moyen quotidien a été légèrement diminué ;

Considérant qu'au niveau stomacal les mêmes modifications ont été relevées à 52 et 104 semaines chez les animaux soumis à la dose la plus élevée, et qu'à 104 semaines des individus soumis à la dose intermédiaire (400 mg/kg de PV/animal/jour) ont présenté les mêmes modifications, à savoir un léger épaissement sans lésion de la muqueuse consécutif à une hyperplasie réactionnelle à l'augmentation de l'acidité ;

Considérant que les différences histologiques observées entre le rat d'une part, la souris et le porc d'autre part, pourraient résulter d'une différence anatomique, à savoir l'absence de vésicule biliaire chez le rat ayant pour conséquence un faible flux de bile dans l'intestin grêle et une diminution corrélative du pouvoir tampon face à l'abaissement du pH de l'estomac et de l'intestin grêle provoqué par la supplémentation en diformiate de potassium

Considérant les effets positifs et favorables du diformiate de potassium chez le rat, comme la diminution de la minéralisation rénale, de l'hyperplasie acineuse des glandes mammaires, des

neuropathies par dégénérescence, des cardiomyopathies, des kystes ovariens, de la vacuolisation hépatique, de l'hyperplasie des ganglions lymphatiques et un meilleur état de la fourrure ;

Considérant qu'en définitive la distribution du diformiate de potassium à des souris et à des rats, des deux sexes, pendant respectivement 80 et 104 semaines, à la dose de 2000 mg/kg PV/animal/j, soit 4 fois la dose prévue pour le porc, n'a pas révélé d'effet pathogène hormis une hyperplasie stomacale non lésionnelle et non tumorigène ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère que le pétitionnaire a apporté des réponses satisfaisantes aux questions formulées par le Comité scientifique de la nutrition animale de l'Union Européenne, l'Espagne et la France.

Martin HIRSCH