

LE DIRECTEUR GENERAL

Saisine n° 2000-SA-0196

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques : méticlorpindol et méthylbenzoquate pour les poulets d'engraissement et les dindes**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 18 juillet 2000 d'une demande d'avis sur le dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques : méticlorpindol et méthylbenzoquate pour les poulets d'engraissement et les dindes 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 un mélange de deux matières chimiques actives : le 3,5-dichloro-2,6-diméthyl-4-pyridinol au nom générique de Clopidol ou Clopindol ou Meticlorpindol et le méthyl 7-benzoyloxy-6 butyl-1,4-dihydro-4 oxyquinoline-3-carboxylate au nom générique de Methylbenzoquate ;

Considérant que le produit contient 20% de Meticlorpindol et 1,67% de Methylbenzoquate, le complément étant constitué par le support végétal inerte ;

Considérant que la demande d'autorisation d'emploi chez le poulet et la dinde porte sur le mélange de méticlorpindol (100 mg de produit par kilogramme d'aliment composé) et de méthylbenzoquate (8,35 mg de produit par kilogramme d'aliment composé) ;

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

Considérant que la section II du dossier poulets d'engraissement est incomplète et comporte des erreurs ;

Considérant que la section II du dossier dindes doit être constituée ;

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

#### ***Pour les poulets d'engraissement***

Considérant que le mode d'action et l'efficacité de l'additif sont bien montrés dans les études contrôlées menées en laboratoire ;

Considérant que la synergie entre le méticlorpindol et le méthylbenzoate est démontrée et l'intérêt de l'association des deux molécules est bien argumenté mais cependant que certaines des études montrent qu'il est possible d'obtenir des coccidies résistantes au produit et donc résistantes aux deux principes actifs ;

Considérant que les études présentées ont plus de 20 ans et par conséquent qu'aucune étude n'a été réalisée dans les conditions actuelles d'élevage industriel et avec des coccidies d'aujourd'hui afin de savoir si elles n'ont pas acquis des résistances durables vis-à-vis des produits ;

#### ***Pour les dindes***

Considérant que les études relatées dans le dossier montrent l'efficacité du produit lors d'infections expérimentales contrôlées et lors d'essais "terrain" compatibles avec les conditions d'élevage dans la communauté européenne ;

Considérant que ces études sont anciennes, aucune n'a moins de 20 ans et que des études plus récentes seraient souhaitables pour notamment apprécier les résistances qui peuvent exister sur le "terrain" ;

Considérant que le point sur les résistances n'est pas abordé dans ce dossier ;

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

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

Considérant que la marge de sécurité vis-à-vis de la tolérance du poulet et de la dinde au produit est faible (facteur 2) ;

#### ***Pour les poulets d'engraissement***

Considérant que l'ensemble des informations microbiologiques permet de conclure à une absence d'activité antibactérienne de la molécule chimique à la concentration à laquelle elle se trouve dans l'aliment ;

Considérant que le méticlorpindol absorbé par le poulet et excrété est essentiellement inchangé (>90%), que les résidus tissulaires atteignent rapidement (au bout de 5 jours) une concentration d'équilibre et qu'ils diminuent très rapidement dès que cesse l'administration ;

Considérant que le foie constitue le tissu-cible de la métabolisation du méticlorpindol et du méthylbenzoate et que les résidus consistent essentiellement (>90%) en du méticlorpindol inchangé, qui constitue donc le résidu marqueur ;

Considérant que le mode d'élevage et en particulier la possibilité laissée aux animaux d'exercer la coprophagie, conduit à maintenir des niveaux résiduels tissulaires beaucoup plus élevés jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour après le retrait de l'additif et au-delà ;

### ***Pour les dindes***

Considérant que le méticlorpindol est absorbé et métabolisé par la dinde de manière plus intense que chez le poulet mais qu'aucune donnée n'indique la nature chimique et la cinétique des résidus tissulaires du métabolite majeur du méticlorpindol également présent dans les tissus (7 à 37% dans le foie) ;

Considérant qu'après un temps de retrait de 5 jours, le méticlorpindol n'est plus détectable dans le foie, le muscle et la graisse abdominale (limite de détection : 0,1 mg/kg) et que la peau est le tissu cible ;

Considérant que le métabolisme du méthylbenzoate n'a pas été étudié chez la dinde ;

Considérant que l'administration continue du produit ne conduit pas à la mesure de résidus détectables de méthylbenzoate (limite : 0,1 mg/kg) dans les tissus au moment de l'abattage ;

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

Considérant que les données de toxicologie sont anciennes (mais cependant recevables) et incomplètes au regard des exigences des lignes directrices de la directive 87/153/CEE notamment en ce qui concerne la génotoxicité du produit ;

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

#### ***Pour les poulets d'engraissement***

Considérant que l'absence de données complètes sur la génotoxicité du méticlorpindol ne permet pas de fixer une dose sans effet ; considérant que dans la mesure où des études complémentaires montreraient que le méticlorpindol est non-génotoxique, une dose sans effet de 5mg/kg/j et une dose journalière admissible de 3mg/j pourraient être proposées ; que dans ces conditions et tenant compte de l'application du temps de retrait de 5 jours proposé par le pétitionnaire, le consommateur serait exposé à une dose journalière compatible avec la dose journalière admissible ;

Considérant que dans ces mêmes conditions, l'exposition aux résidus du méthylbenzoate offre une très large marge de sécurité en regard de la dose journalière sans effet correspondante ;

#### ***Pour les dindes***

Considérant que les données concernant le métabolisme et les résidus de méticlorpindol et du méthylbenzoate sont insuffisantes pour permettre le calcul de l'exposition du consommateur ;

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

Considérant qu'aucune donnée spécifique d'ordre épidémiologique, non plus que les valeurs d'exposition des manipulateurs ne sont fournies ;

## ***Impact environnemental***

Considérant que les informations apportées sur l'écotoxicité du produit sont très fragmentaires ;

Considérant qu'en raison de la grande stabilité des deux produits qui constituent cet additif et du manque de données sur la dégradation de ceux-ci dans le lisier et dans le sol, il est difficile d'émettre un avis sur les risques sur l'environnement de l'utilisation du produit ;

Considérant que seules des informations complémentaires en matière de cinétique de dégradation pourront permettre une évaluation objective ;

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 : méticlorpindol et méthylbenzoquate pour les poulets d'engraissement et les dindes ne permettent pas de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée
- qu'en particulier les points suivants doivent être précisés :

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

### ***Pour les poulets d'engraissement***

#### • Point II.1.4

Préciser si de l'huile de soja est incorporée et si oui, si elle contient un antioxydant

Préciser la nature du "cereal carrier" et s'il s'agit de remoulage de blé

#### • Point II.2.3. Degré de pureté

Fournir les données concernant la contamination en métaux toxiques et la contamination microbienne.

#### • Point II.2.5. Procédés de fabrication et de purification

Fournir l'étude de la variation de la composition des lots.

#### • Point II.3.1. Stabilité

Indiquer les données concernant la stabilité lors de la préparation des prémélanges et des aliments, notamment à la chaleur, à la pression et à l'humidité (granulation).

Etudier la stabilité au cours de stockage des prémélanges et des aliments, ainsi que la durée de conservation dans ces produits.

#### • Point II.3.2. Homogénéité

Numéroter ce point II.3.4 selon la directive n° 87-153.

Réaliser une étude d'homogénéité.

Etudier les propriétés en matière de formation de poussières (test de Heubach-Stauber).

#### • Point II.4.2. Contre-indications

Fournir des données montrant l'absence de contre-indications.

- Point II.4.5. Mesures de prévention et moyens de protection lors de la fabrication et de l'utilisation

Traiter ce point.

- Point II.5.2. Description des méthodes d'analyse qualitative et quantitatives destinées aux contrôles de routine de l'additif dans les prémélanges et les aliments.

Remplacer la méthode de dosage du méthylbenzoate dans les aliments placée en annexe 18, l'annexe 20 par une méthode officielle (directive 93/117/CEE).

### ***Pour les dindes***

Constituer un dossier complet

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

### ***Pour les poulets d'engraissement et les dindes***

Effectuer des essais "terrain" pour évaluer l'efficacité du produit dans les conditions actuelles de l'élevage industriel et avec les coccidies d'aujourd'hui, afin de savoir si elles ont acquis des résistances durables vis-à-vis du produit

### ***Pour les dindes***

Fournir un état des lieux des échecs ou succès obtenus lors de suivis des produits sur les résistances

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

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

#### ***Pour les dindes***

Etudier le métabolisme du méthylbenzoate

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

Compléter les données sur la génotoxicité du produit conformément aux exigences de la directive 87/153 CEE

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

Constituer cette partie

### ***Impact environnemental***

Réaliser une nouvelle étude sur les cinétiques de dégradation des résidus selon l'approche de Spaepen et al. (Environ. Toxicol. Chem., 16, 1977-1982, 1997)\*

\*(Spaepen K.R.I., Van Leemput L.J.J., Wislocki P.G., Verschueren C., 1997. Uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicine in soil, Environ. Toxicol. Chem., 16, 1977-1982.)

**Martin HIRSCH**